

Über O-substituierte Hydroxylamine und deren Derivate

Inauguraldissertation
der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von
Oskar Heikki Atso Olavi Ilvespää

Bern 1964

UEBER O-SUBSTITUIERTE HYDROXYLAMINE
UND DEREN DERIVATE

Inauguraldissertation
der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Bern
zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von
Oskar Heikki Atso Olavi Ilvespää
von Helsinki in Finnland



Von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag von Herrn Prof. Dr. R. Signer angenommen

Bern, den 23. Jan. 1964

Der Dekan:
sig. Prof. Dr. E. Niggli

Multilith Offset Druck
Im Eigenverlag, Basel 1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546621_0044

Meiner lieben Frau gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde in den pharmazeutischen Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft in Basel unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. A. Marxer

ausgeführt. Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Marxer, möchte ich an dieser Stelle besonders herzlich danken für alle wertvollen Ratschläge und Anregungen und für die unermüdliche Hilfe, die er mir stets gewährte.

Ferner möchte ich die angenehme Pflicht erfüllen, der CIBA Aktiengesellschaft, insbesondere den Herren Dr. E. Vischer, Dr. J. Druey und Dr. P. Schmidt, für die Ermöglichung dieser Arbeit aufrichtig zu danken. Herzlichen Dank schulde ich auch Herrn Dr. W. Padowetz für die Durchführung der Elementaranalysen, Herrn Dr. R. Zürcher für die Aufnahme und Diskussion der IR.- und NMR.-Spektren und Herrn Dr. H. Majer für die pK-Bestimmungen.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
PROBLEMSTELLUNG	1
THEORETISCHER TEIL	2
A. Die Methoden zur Darstellung O- und N-substituierter Hydroxylamine	3
I. Oxime	3
II. Hydroxamsäuren und Amidoxime	4
III. O- und N-Alkyl-, Aralkyl- und Aryl-hydroxylamine	6
1. N-Substituierte Hydroxylamine	6
1.1. Reduktion von Nitroverbindungen	6
1.2. Alkylierung von Hydroxylamin	6
2. O-Substituierte Hydroxylamine	7
2.1. Darstellung über die Hydroxamsäuren	7
2.2. Darstellung aus Oximen	9
2.3. Darstellung aus Phtaloximen	11
2.4. Darstellung aus Acethydroximsäureäthylester	12
2.5. Darstellung aus Oxyurethanen	12
2.6. Darstellung aus Hydroxylamindisulfosäure	16
2.7. Verwendung von Chloramin	17
2.8. Umlagerungen	17
2.9. Aminolyse von Dibenzoylperoxid	18
2.10. O-Aryl-hydroxylamine	18
B. Eigene Arbeiten	19
I. O-Aryl-hydroxylamine	20
II. O-Alkyl- und O-Aralkyl-hydroxylamine	33
1. O-Substituierte Oxyurethane	35
2. O-Substituierte Hydroxylamine	40
3. O-Substituierte Aldoxime	44
4. Oxyharnstoff-Derivate	46
5. Oxybiguanid-Derivate	50
6. N-Carbamyl- und N-Sulfamyl-hydroxylamine	52
7. Dithien-Derivate	54
EXPERIMENTELLER TEIL	55
- Benzhydroxamsäure	57
- Reaktion zwischen 4-Nitrochlorbenzol und Benzhydroxamsäure	57
- Reaktion zwischen 2,4-Dinitrochlorbenzol und Benzhydroxamsäure	58

	Seite
- Reaktion zwischen Pikrylchlorid und Benzhydroxamsäure	58
- N-Hydroxyurethan	59
- N-(4-Nitro-phenoxy)-urethan	60
- N-(2-Nitro-phenoxy)-urethan	60
- N-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-urethan	60
- N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-urethan	60
- N-(2,4,6-Trinitro-phenoxy)-urethan	64
- N-(Carbäthoxy)-O-[3-chlor-pyridazyl-(6)]-hydroxylamin	65
- 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-benzoxazol	65
- 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-benzthiazol	66
- 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-benzthiazol	66
- 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-6-nitro-benzthiazol	66
- 2,3-Di-[N-carbäthoxy-(amino-oxy)]-chinoxalin	67
- 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-5-nitro-pyridin	67
- 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-pyridin-N-oxid	68
- Negative Spaltungsversuche mit N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-urethan	69
- N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-phtalimid	70
- N-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenoxy)-phtalimid	71
- Spaltung von N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-phtalimid mit Hydrazinhydrat	72
- O-(2,4-Dinitro-phenyl)-acethydroximsäure-äthylester	72
- Spaltung von O-(2,4-Dinitro-phenyl)-acethydroximsäure-äthylester mit Salzsäure	72
- O-[5-Nitro-pyridyl-(2)]-acethydroximsäure-äthylester	73
- N-(p-Methoxy-benzyl-oxy)-urethan	74
- N-(p-Chlor-phenyl-äthoxy)-urethan	74
- N-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthoxy)-urethan und O,N-Bis-(2,4-dichlor-phenoxy-äthyl)-N-carbäthoxy-hydroxylamin	75
- N-(o-Methoxy-phenoxy-äthoxy)-urethan	76
- N-(p-tert. Butyl-phenoxy-äthoxy)-urethan und O,N-Bis-(p-tert. butyl-phenoxy-äthyl)-N-carbäthoxy-hydroxylamin	77
- N-(p-Chlor-thiophenoxy-äthoxy)-urethan	78
- O-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-hydroxylamin	81
- O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin und O,N-Bis-(2,4-dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin	81

	Seite
- O-(N-Morpholino-äthyl)-hydroxylamin und O,N-Bis-(N-morpholino-äthyl)-hydroxylamin	83
- O-(p-Chlor-phenyl-äthyl)-pyridin-(4)-aldoxim	87
- syn- und anti-O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-5-nitrofuran-2-aldoxime	87
- (2,4-Dichlor-phenoxy-äthoxy)-harnstoff	90
- N-(o-Chlor-benzyl-oxy)-N'-n-propyl-harnstoff	90
- N-p-Toluolsulfonyl-N'-(p-chlor-benzyl-oxy)-harnstoff	91
- N-(p-Methoxy-benzyl-oxy)-sulfamid	91
- (2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl-oxy)-thioharnstoff	91
- N ¹ -Isopropoxy-N ⁵ -p-chlorphenyl-biguanid	95
- O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-N-[(4-morpholino)-carbonyl]-hydroxylamin	97
- Octahydroazocin-N-sulfochlorid	99
- Tetrahydroisochinolin-N-sulfochlorid	99
- N-(p-Methoxy-benzyl-oxy)-dithien-2,3-dicarbonsäureimid	100
- N-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthoxy)-dithien-2,3-dicarbon-säureimid	100
- N-(Diäthylaminoäthoxy)-dithien-2,3-dicarbonsäureimid	100
ZUSAMMENFASSUNG	102
LITERATURVERZEICHNIS	104
LEBENS LAUF	111

P R O B L E M S T E L L U N G

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit hatte ich Substanzen mit N-O-Bindung, vor allem O-substituierte Hydroxylamine, herzustellen und zu untersuchen. Insbesondere hatte ich das Ziel, Wege zur Darstellung der zu Beginn dieser Arbeit noch unbekannten O-Aryl-hydroxylamine und deren Derivate zu entwickeln. Daneben interessierten uns auch breitere Untersuchungsreihen mit bereits sporadisch bekannt gewordenen Aralkyl- und Aryloxyalkylhydroxylaminen. Es bestand eine gewisse Möglichkeit, dass solche Hydroxylamine, ähnlich wie die Hydrazine, Fermenthemmungen bewirken könnten.

THEORETISCHER TEIL

A. Die Methoden zur Darstellung O- und N-substituierter Hydroxylamine

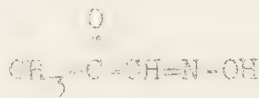
Die Entdeckung des Hydroxylamins geht auf W. Lossen ¹⁾ zurück, der im Jahre 1865 einige Salze dieser neuartigen, Sauerstoff und Stickstoff in direkter Bindung enthaltenden Base herstellte. Ihre Reindarstellung gelang erstmals 1891 durch Lobry de Bruyn ²⁾.

Die organischen Derivate des Hydroxylamins lassen sich in drei grosse Klassen unterteilen:

- I Oxime
- II Hydroxamsäuren und Amidoxime
- III O- und N-Alkyl-, Aralkyl- und Aryl-hydroxylamine.

I. Oxime

Zu den verbreitetsten Hydroxylamin-Derivaten gehören die Oxime, welche üblicherweise durch Umsetzung eines Aldehyds oder Ketons mit Hydroxylamin gewonnen werden. Das erste in der Literatur beschriebene Oxim, das 2-Ketopropanal-oxim (1)



(1)

wurde zwar auf anderem Wege bereits 1878 von Meyer und Züblin ³⁾ hergestellt, die ihm die tautomere Struktur des Isonitrosoacetons zuschrieben. Erst vier Jahre später wurde die Bezeichnung Oxim von Meyer und Janny ⁴⁾ eingeführt.

In der Folge dieser ersten Arbeiten wurden dann die Oxime in grösstem Umfang zur Charakterisierung und Reinigung von Carbonylverbindungen herangezogen. Allmählich fanden sie ausserdem als Zwischenprodukte auch Verwendung für zahlreiche Synthesen. Es sei nur auf die Umlagerung des Cyclohexanon-oxims in Caprolactam hingewiesen, welches als Ausgangsmaterial für Polyamide vom Typ des Perlons grosse industrielle Bedeutung erlangt hat.

II. Hydroxamsäuren und Amidoxime

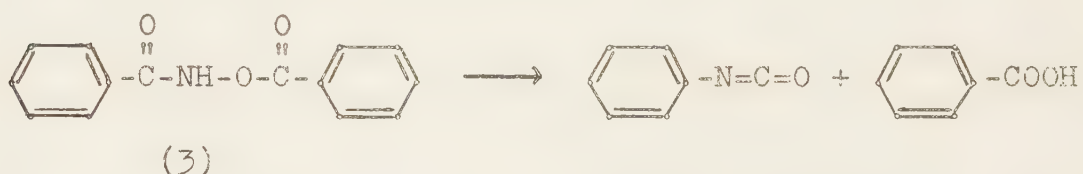
Die Acylierung des Hydroxylamins mit Säurechloriden oder Estern führt zu Hydroxamsäuren vom Typus $R-CO-NHOH$ oder zu den Sulphydroxamsäuren $R-SO_2-NHOH$.

Die Reaktionen der Hydroxamsäuren sprechen für das Vorhandensein eines tautomeren Gleichgewichtes zwischen den Grenzformen (2a) und (2b).



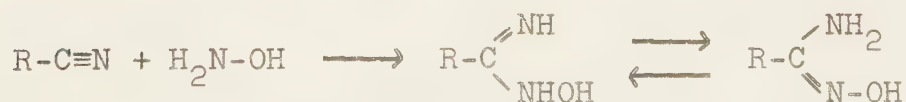
Nach Sandell ⁵⁾ hat die Benzhydroxamsäure in organischen Lösungsmitteln überwiegend die Form (2a) eines N-Acylhydroxylamins. Hingegen scheint ihr Schwefelanalogen, die Benzsulphydroxamsäure, in denselben Lösungsmitteln zu einem wesentlichen Teil in der Oximform vorzuliegen ⁶⁾.

Bereits 1869 wurde von H. Lossen ⁷⁾ eine Hydroxamsäure, nämlich die Oxalo-dihydroxamsäure hergestellt. Im Jahre 1872 berichtete W. Lossen ⁸⁾ über seine Studien zur Reaktion zwischen Benzoylchlorid und Hydroxylamin, welche ein Gemisch, bestehend aus Benzhydroxamsäure, Benzoylbenzhydroxamat (3) und Dibenzoylbenzhydroxamat lieferte. Er fand dabei auch, dass beim Erhitzen von Benzoylbenzhydroxamat (3) eine zu Tränen reizende Substanz (Phenylisocyanat) entstand, und entdeckte auf diese Weise die Reaktion, welche heute unter dem Namen Lossen-Umlagerung bekannt ist:



Ausgezeichnete Zusammenstellungen über Darstellung und Reaktionen von Hydroxamsäuren haben Yale ⁹⁾, Lesbre ¹⁰⁾, und Mathis ¹¹⁾ publiziert.

Als Amide der Hydroxamsäuren erscheinen die Amidoxime, die gewöhnlich durch Anlagerung von Hydroxylamin an Carbonsäurenitrile erhalten werden:



Die Chemie der Amidoxime wurde in guten Uebersichtsreferaten von Buu-Hoi et al. ¹²⁾ und Eloy et al. ¹³⁾ eingehend behandelt

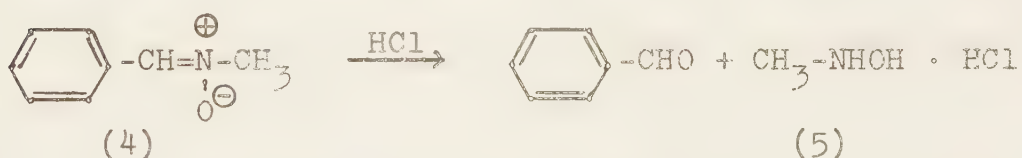
III. O- und N-Alkyl-, Aralkyl- und Aryl-hydroxylamine

1. N-substituierte Hydroxylamine

Zur Darstellung N-substituierter Hydroxylamine ist seit der Frühzeit organischer Synthese eine Vielzahl gangbarer Methoden entwickelt worden.

1.1. Reduktion von Nitroverbindungen

N-Monosubstituierte Hydroxylamine werden meistens durch Reduktion aliphatischer oder aromatischer Nitroverbindungen gewonnen. So wurde 1891 von Hoffmann und Meyer ¹⁴⁾ N-Methyl-hydroxylamin (5) aus Nitromethan durch Reduktion mit Zinn(II)-chlorid und Salzsäure hergestellt. Schon ein Jahr früher hatte Dittrich ¹⁵⁾ dieselbe Verbindung (5) durch Spaltung von N-Methyl-benzaldoxim (4) mit Salzsäure erhalten:



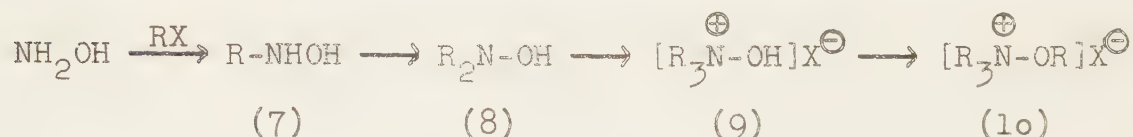
Durch Reduktion von Nitrobenzol mit Zinkstaub konnte Bamberger ¹⁶⁾ 1894 das N-Phenylhydroxylamin (6) gewinnen:



1.2. Alkylierung von Hydroxylamin

Die direkte Alkylierung des Hydroxylamins mit reaktionsfähigen Alkylhalogeniden führt zu den am Stickstoff

substituierten Derivaten. Die Reaktion kann dabei über ein Monoalkylhydroxylamin (7) hinaus zum Dialkylderivat (8) und dann zum quaternären Hydroxylamin (9) fortschreiten:



Die weitere Alkylierung der quaternären Hydroxylamine [(9), X = OH] führt zu den auch am Sauerstoff alkylierten Derivaten (10).

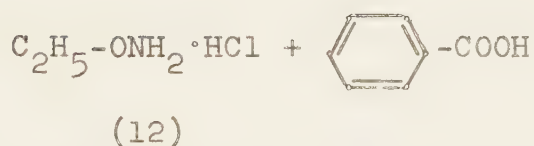
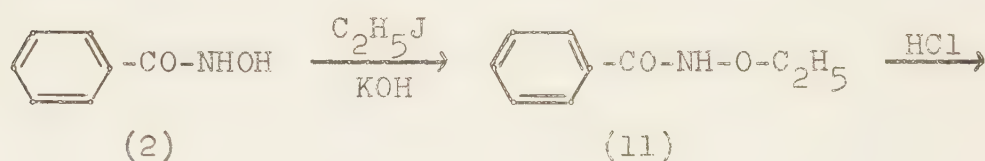
Die monoalkylierten Produkte (7) lassen sich meist nicht isolieren. Leichter gelingt die Reindarstellung der Dialkylhydroxylamine (8). Insbesondere führt eine Alkylierung mit Methyljodid weiter zum quaternären Salz [Typ (9), R = CH₃, X = J], welches mit dem Hydrojodid des Trimethylaminoxids identisch ist ¹⁷⁾¹⁸⁾. Jones und Major ¹⁹⁾ haben gezeigt, dass das bei der Umsetzung von Methyljodid mit Trimethylaminoxid entstehende Trimethyl-methoxy-ammoniumjodid [Typ (10), R = CH₃, X = J] auch aus Methyljodid und O,N,N-Trimethylhydroxylamin gewonnen werden kann. Bei der Einwirkung der homologen Alkyljodide, wie Aethyl-, Propyl- und Isopropyljodid, auf Hydroxylamin erhielten Dunstan und Goulding ¹⁷⁾ einheitlich N,N-Dialkylhydroxylamine [Typ (8)].

2. O-substituierte Hydroxylamine

2.1. Darstellung über die Hydroxamsäuren

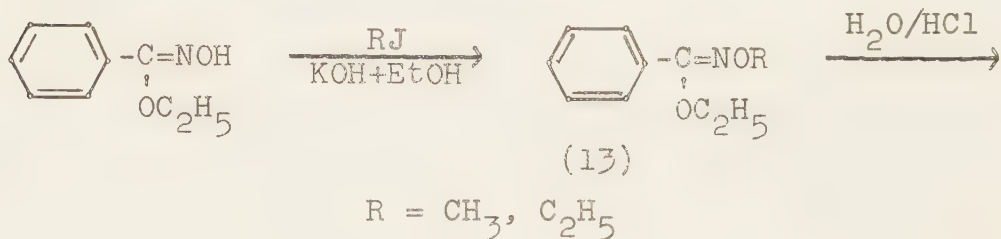
Wie wir gesehen haben, führt die direkte Alkylierung des Hydroxylamins zur Alkylierung am Stickstoff. Um daher eine

Substitution am Sauerstoff zu erreichen, muss man die Aminfunktion durch eine geeignete Schutzgruppe, welche wieder leicht entfernbar ist, ganz oder teilweise blockieren. Zu den zur Blockierung der Stickstofffunktion geeigneten Derivate die wir im folgenden besprechen werden, gehören z.B. die Hydroxamsäureester. Solche Hydroxamsäureester sind aus den Alkalimetallsalzen der Hydroxamsäuren und einem Alkylhalogeni zugänglich. So gelang es Waldstein ²⁰⁾ 1876 durch Spaltung des Aethylbenzhydroxamates (11) O-Aethylhydroxylamin (12) zu gewinnen:



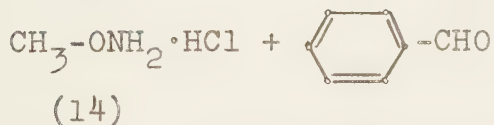
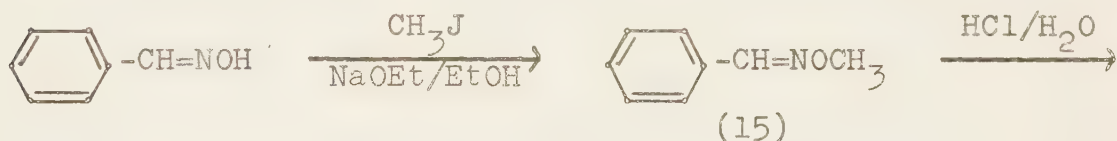
Später haben Brady et al. auf diese Weise O-(p-Nitrobenzyl)-hydroxylamin ²¹⁾ und O-Allyl-hydroxylamin ²²⁾ hergestellt. In den letzten Jahren wurde die Benzhydroxamsäure-Methode insbesondere von McHale et al. ²³⁾ und Mamalis et al. ²⁴⁾²⁵⁾ zur Synthese von α -Aminooxy-carbonsäuren, O-Alkyl- und O-(Aralkyl)-hydroxylaminen gebraucht. Als Nebenprodukte konnten McHale et al. ²⁵⁾ in einigen Fällen die Bildung von O,N-disubstituierten Hydroxylaminen beobachten. Diese entstehen zweifellos schon auf der Stufe der Hydroxamsäureester durch eine doppelte Alkylierung, sowohl am Stickstoff wie am Sauerstoff.

Durch saure Hydrolyse der O-Aethyl-benzhydroximsäuremethyl- und -äthylester (13) konnten Lossen und Zanni²⁶ fast zur gleichen Zeit wie Waldstein zu den O-Methyl- und O-Aethyl-hydroxylaminen gelangen:

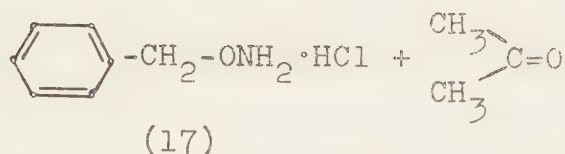
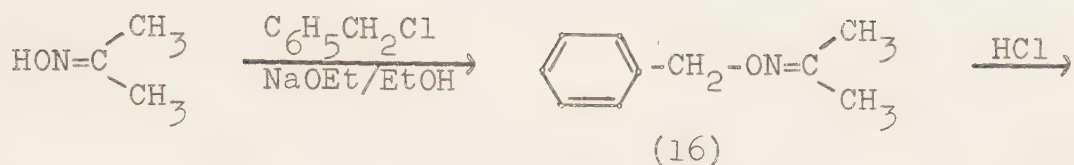


2.2. Darstellung aus Oximen

Durch Verseifung von O-Methyl-benzaldoxim (15) gelangte Petraczek²⁷⁾ 1883 zum O-Methyl-hydroxylamin (14)

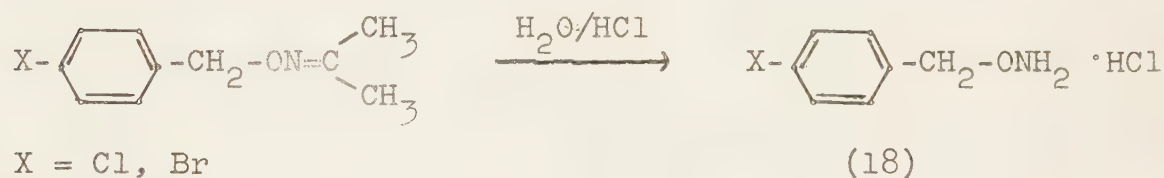


Auch Acetonoxime können verwendet werden. So hat Janny²⁸⁾ im gleichen Jahre O-Benzyl-acetonoxim (16) in O-Benzyl-hydroxylamin (17) übergeführt:

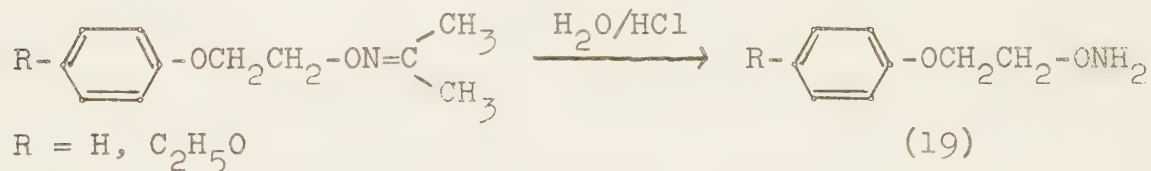


Die Alkylierung von Oximen ergibt in vielen Fällen neben den O-Alkyl-Derivaten auch N-alkylierte Produkte in wechselnder Ausbeute ²⁹⁾³⁰⁾.

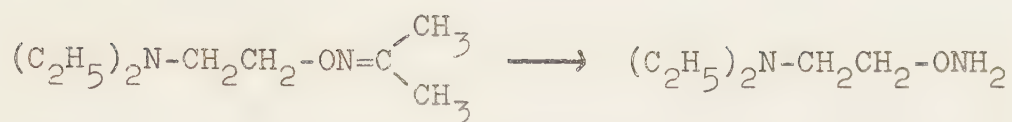
1900 haben Schroeter und Peschkes ³¹⁾ die Acetonoxim-Methode verwendet, um O-(p-Chlor)- und O-(p-Brombenzyl)-hydroxylamin (18) herzustellen:



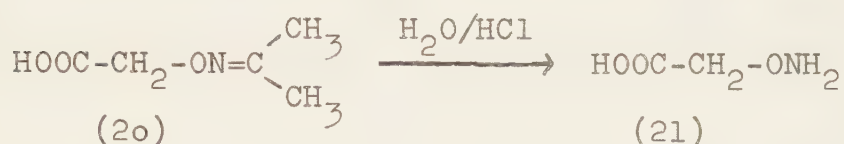
Die zwei in der Literatur beschriebenen O-(Phenoxyäthyl)-hydroxylamine ³²⁾ (19) wurden ebenfalls auf diese Weise synthetisiert:



Das Verfahren eignet sich auch zur Darstellung basisch substituierter Hydroxylamine ³³⁾³⁴⁾:



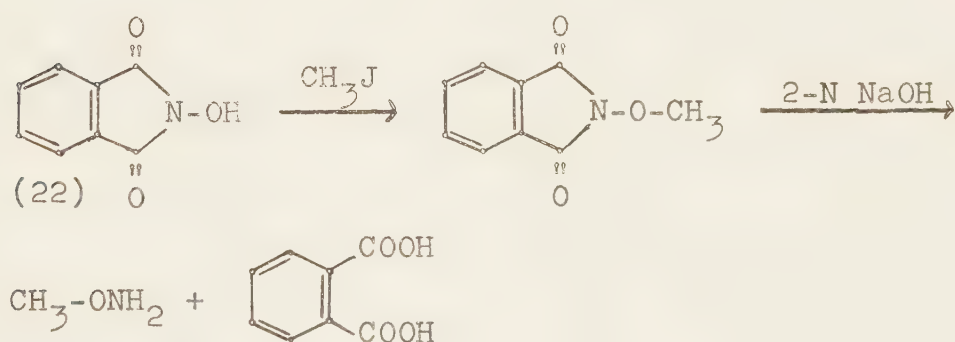
Eine bewährte Methode ³⁵⁾ zur Herstellung der Aminooxyessigsäure (21) basiert auf der Zerlegung des Aceton-carboxy-methoxims (20) mit Salzsäure:



Frank und Riedl ³⁶⁾ haben eine eingehende Arbeit über Derivate der Aminooxyessigsäure publiziert. Als Hemmer der γ -Aminobuttersäure-Transaminase hatte Aminooxyessigsäure die beste Wirkung unter 46 untersuchten Aminooxy-Derivaten ³⁷⁾.

2.3. Darstellung aus Phthaloximen

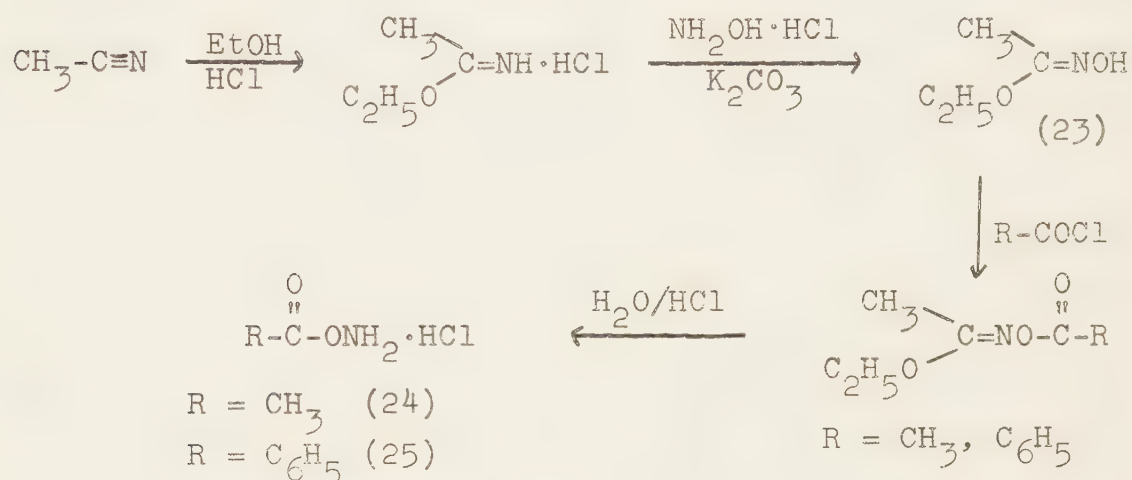
Phthaloxim (22) wurde zur Synthese O-substituierter Hydroxylamine erstmals von Brady et al. ³⁸⁾ verwendet:



Dieser Weg ist in jüngster Zeit wiederholt gebraucht worden zur Herstellung von O-Alkyl- und O-(Phenylalkyl)-hydroxylaminen ³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾.

2.4. Darstellung aus Acethydroximsäureäthylester

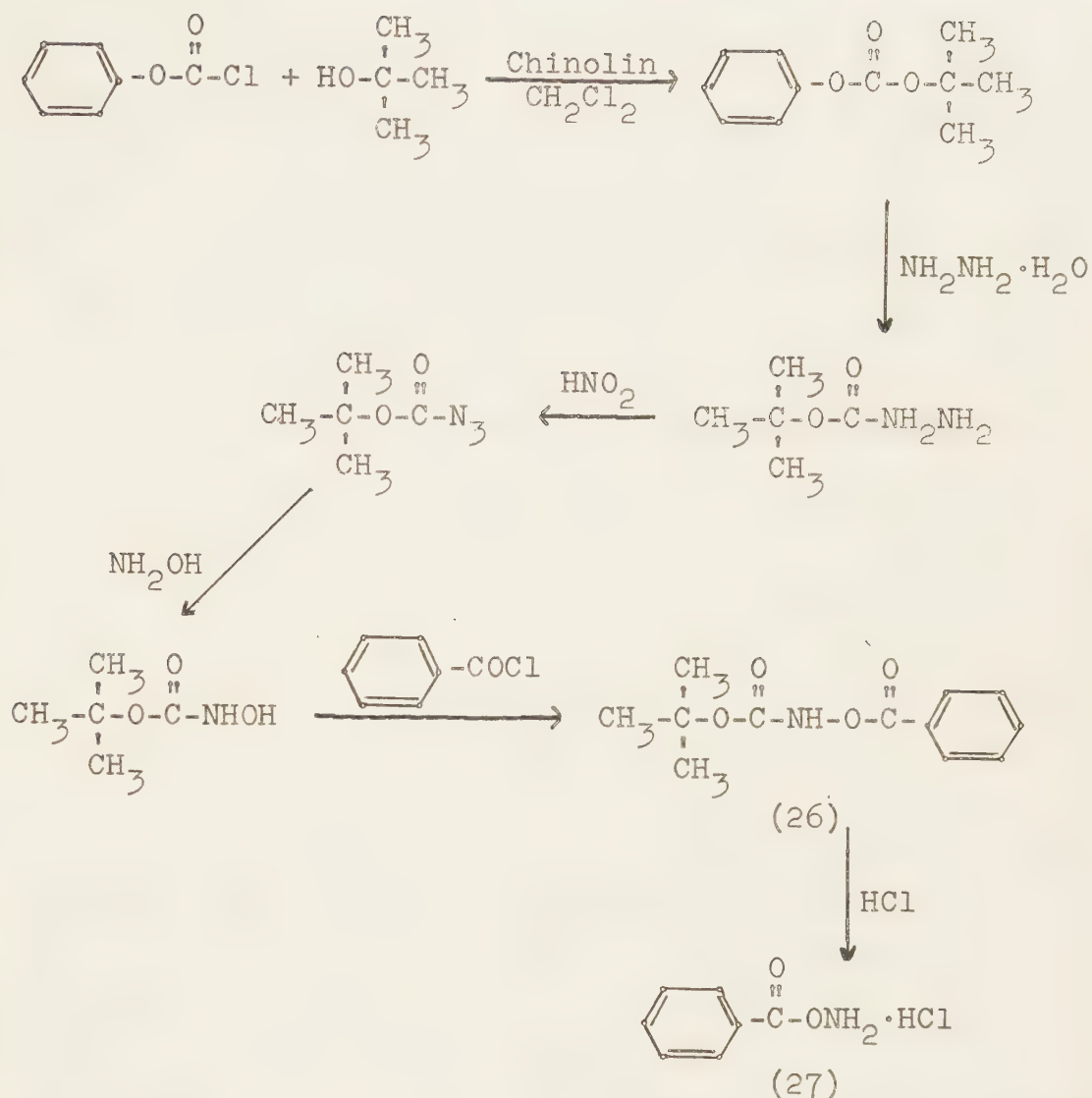
Als Oxim kann auch der Acethydroximsäureäthylester (23) betrachtet werden. Er ermöglichte Zinner ⁴²⁾ 1960 die Herstellung der O-Acetyl- und O-Benzoyl-hydroxylamine (24) (25) das heisst der O-Analogen der Acet- und Benzhydroxamsäure:



Die Verseifung wird unter sehr milden Bedingungen, d.h. bei Zimmertemperatur, mit den berechneten Mengen Wasser und Salzsäure durchgeführt. Khomutov ⁴³⁾ hat dieses Verfahren aber auch geeignet gefunden, um einige O-Alkylhydroxylamine herzustellen.

2.5. Darstellung aus Oxyurethanen

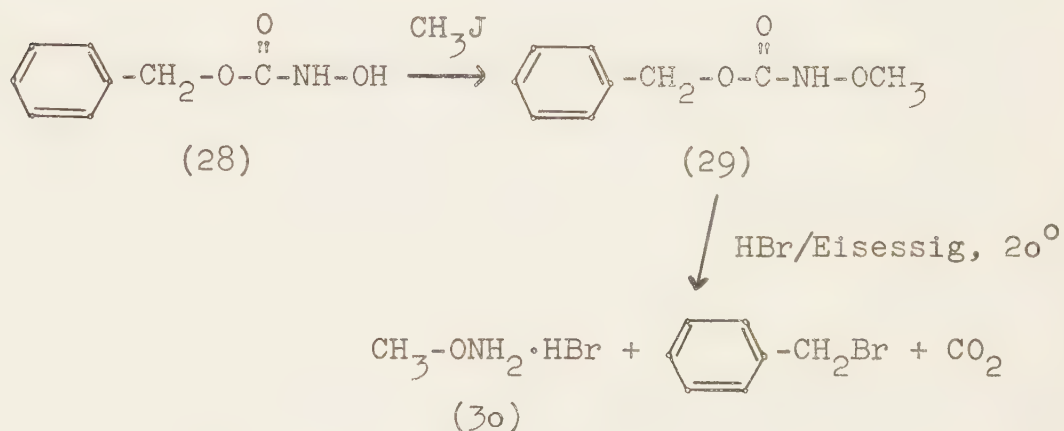
Carpino et al. ⁴⁴⁾ gewannen O-Benzoylhydroxylamin (27) durch Spaltung des tert. Butyl-N-benzoyloxycarbamates (26)



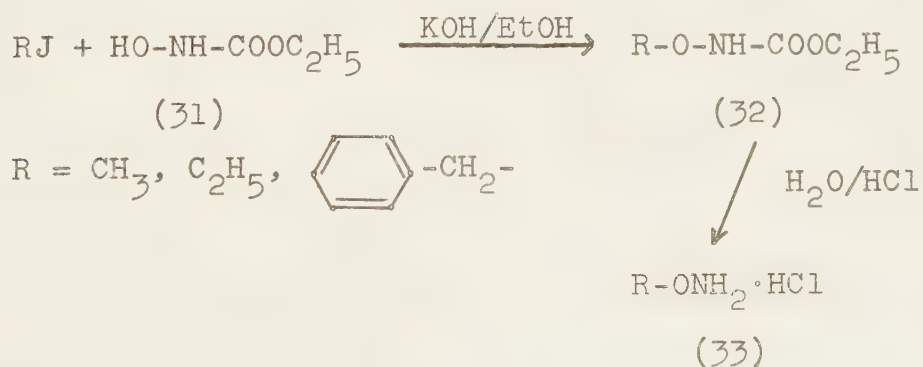
Auch O-Sulfonylhydroxylamine, welche mit den entsprechenden N-Analogen, den Sulphydroxamsäuren isomer sind, wurden auf diese Art zugänglich ⁴⁵⁾.

Von allen Methoden zur Darstellung von O-alkylierten Hydroxylaminen scheinen die Hydroxyurethane die breiteste Verwendbarkeit zu besitzen. Schon Jones und Oesper ⁴⁶⁾ erhielten 1914 N-Benzylloxycarbonyl-hydroxylamin (28) durch Umsetzung von

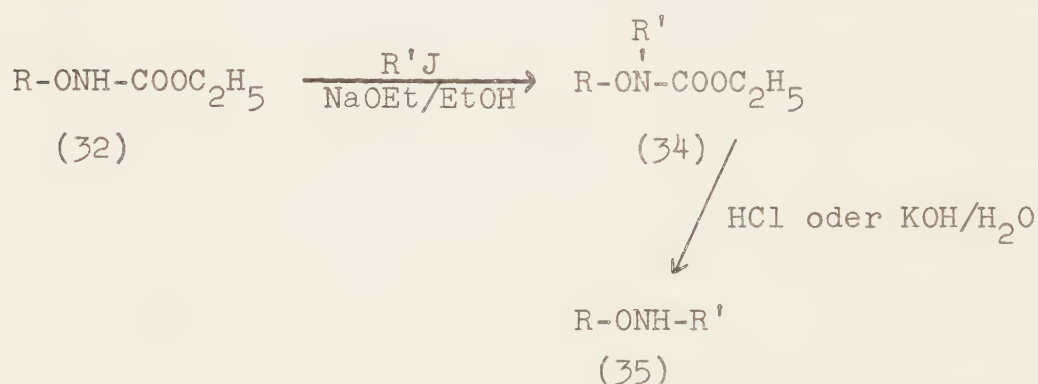
Chlorameisensäure-benzylester mit Hydroxylamin. Mamalis et al. ²⁴⁾ methylierten diese Verbindung und zerlegten das so gebildete O-Methyl-N-benzyloxycarbonyl-hydroxylamin (29) mit Bromwasserstoff in O-Methyl-hydroxylamin (30), Benzylbromid und Kohlendioxyd:



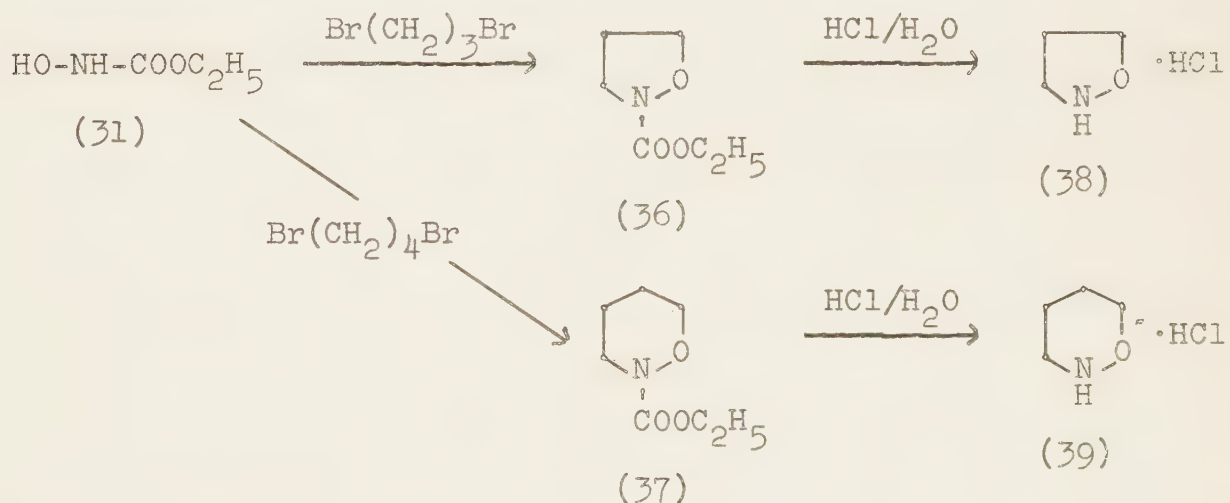
Das heute wohl am häufigsten verwendete Verfahren zur Herstellung O-substituierter Hydroxylamine dürfte über das einfachere Hydroxyurethan ⁵²⁾ führen. N-Hydroxyurethan (31) wird am Sauerstoff alkyliert und anschliessend die Carbäthoxy-Gruppe durch saure oder alkalische Hydrolyse abgespalten. So gelangte Jones ⁴⁷⁾ schon 1898 zum O-Methyl-, O-Aethyl- und O-Benzyl-hydroxylamin (33):



Die O-Alkyl-oxyurethane (32) werden im Laufe der Reaktion häufig teilweise auch am Stickstoff alkyliert, so dass doppelt alkylierte Oxyurethane entstehen [(34), $R = R'$]. Auf diese Weise liessen sich O,N-dialkylierte Hydroxylamine (35) mit nicht identischen Substituenten gewinnen ⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾:



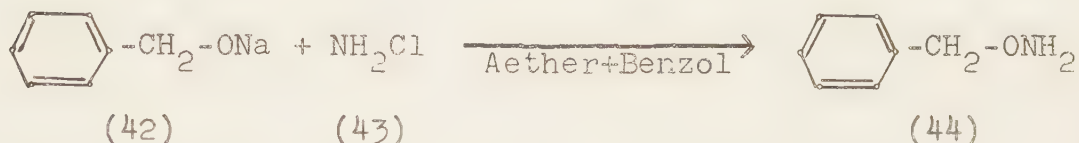
Die Reaktion zwischen N-Hydroxyurethan (31) und 1,3-Dibrompropan oder 1,4-Dibrombutan führte zu N-Carbäthoxyisoxazolidin (36) und N-Carbäthoxytetrahydro-1,2-isoxazin (37):



(36) und (37) wurden durch Verkochen mit 16-proz. Salzsäure in das Hydrochlorid des entsprechenden Isoxazolidins (38) bzw. Tetrahydroisoxazins (39) übergeführt ⁵¹⁾.

2.7. Verwendung von Chloramin

Einen neuen, direkten Weg beschrieben Truit et al. ⁶²⁾, indem sie Chloramin (43) mit Natriumalkoholaten (42) umsetzten:



So konnten sie O-Benzyl-, (44), und O-(Phenoxy-äthyl)-hydroxylamin, allerdings nur in sehr geringer (1 bis 5 %) Ausbeute erhalten. Die Methode wurde von Theilacker und Ebke ⁶³⁾ durch Verwendung höherer Reaktionstemperaturen und eines Alkoholatüberschusses erheblich verbessert und auf O-Alkyl-hydroxylamine ausgedehnt.

2.8. Umlagerungen

Meisenheimer ⁶⁴⁾ fand 1919, dass Allylmethylanilinoxid (45) beim Erhitzen mit wässriger Natronlauge in O-Allyl-N-methyl-N-phenylhydroxylamin (46) umgelagert wird:



Allyläthylanilinoxid und Benzylmethylanilinoxid konnten analog umgelagert werden ⁶⁵⁾. Kleinschmidt und Cope ⁶⁶⁾ bestätigten die Befunde von Meisenheimer und interpretierten die Umlagerung nach einem intramolekularen, cyclischen Mechanismus,

B. Eigene Arbeiten

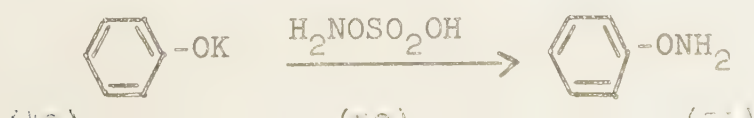
In den letzten drei Jahren haben die Publikationen über die O-substituierten Hydroxylamine stark zugenommen, ein Zeichen des wachsenden Interesses an dieser, insbesondere von Lossen und Jones erschlossenen, aber wenig beachteten Körperklasse.

Wir möchten im folgenden etwas näher auf die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Reaktionen eingehen. Unser erstes Ziel war dabei, eine brauchbare Methode zur Darstellung aromatischer und heterocyclischer Hydroxylamin-Derivate zu entwickeln und wenn möglich daraus die freien O-Aryl-hydroxylamine zu gewinnen.

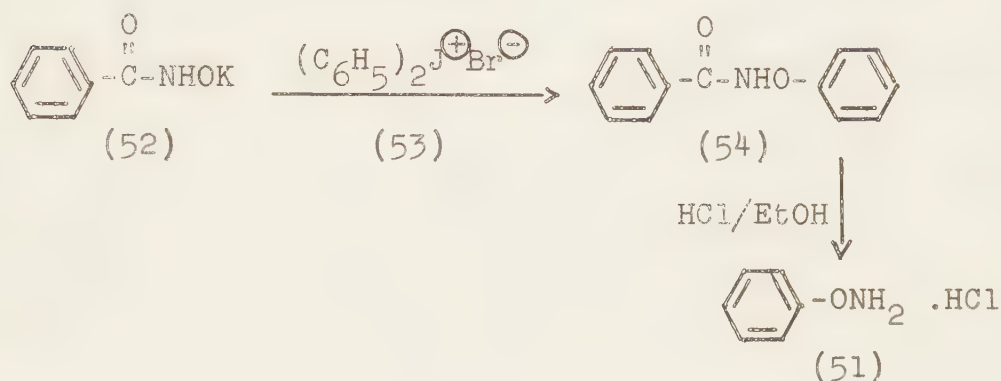
I. O-Aryl-hydroxylamine

Wesentlich schwieriger als die Synthese der O-substituierten aliphatischen und araliphatischen Hydroxylamine (vgl. Literaturübersicht und Teil B. II.) war die Herstellung der O-Phenyl-hydroxylamine. Die eben erwähnte Methode (A. III., 2.7.), die von Theilacker et al.⁷⁰⁾ zur Synthese von O-Aryl-hydroxylaminen aus Chloramin und den Natriumsalzen einiger 2,6-disubstituierter Phenole weiter ausgebaut und bereits publiziert worden war, hat trotzdem nicht zum Ziele geführt; die gemeldete Darstellung der 2,6-disubstituierten O-Phenyl-hydroxylamine wurde kürzlich von Theilacker⁷¹⁾ selbst widerrufen.

Erst 1962 konnten Bumgardner und Lilly⁷²⁾ das einfache O-Phenyl-hydroxylamin (51) aus Kaliumphenolat (49) und Hydroxylamin-O-sulfonsäure (50) gewinnen:



Fast gleichzeitig wurde es auch von Nicholson und Peak⁷³⁾ durch saure Verseifung des Phenylbenzhydroxamates (54), welches durch Phenylierung von Kaliumbenzhydroxamat (52) mit Diphenyljodoniumbromid (53) erhalten werden konnte, hergestellt:

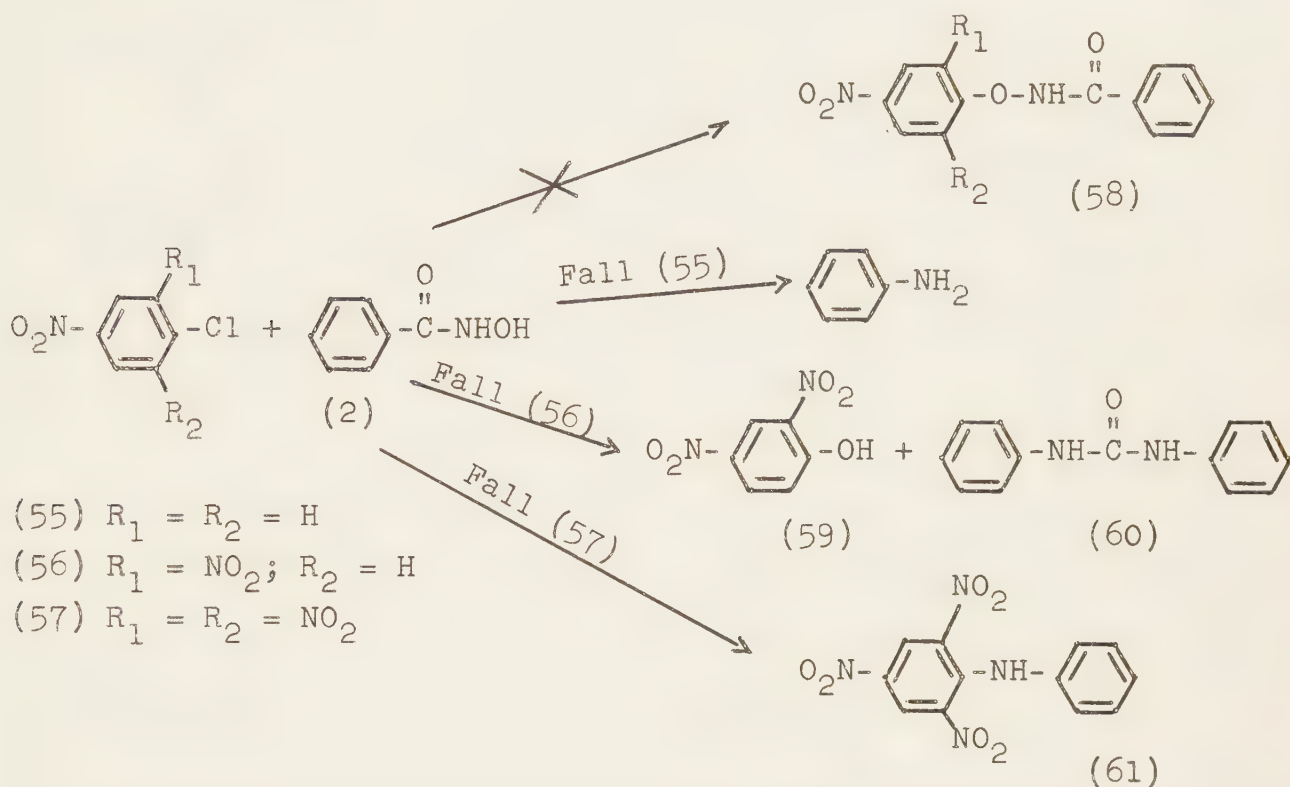


Das Hydrochlorid des O-Phenyl-hydroxylamins scheint relativ stabil zu sein; die freie Base wird als zersetzlich beschrieben, sie ist also viel unbeständiger als ihr N-Analoges, das N-Phenyl-hydroxylamin, oder ihre O-Homologen, die O-Benzyl-hydroxylamine (vgl. Abschnitt B. II. 2).

Unsere eigenen Versuche zur Herstellung O-substituierter aromatischer Hydroxylamine begannen wir damit, dass wir durch Nitrogruppen aktivierte Chlorbenzole und auch geeignete heteroaromatische Halogenverbindungen mit acylierten Hydroxylaminen umsetzten. Als acylierte Hydroxylamine haben wir insbesondere Benzhydroxamsäure und Hydroxyurethan ausgewählt. Einerseits interessierten uns die so herstellbaren aromatischen N-Benzoylhydroxylamine bzw. die entsprechenden N-Carbäthoxyhydroxylamine selbst, andererseits gedachten wir durch Spaltung daraus die freien Hydroxylamine zu gewinnen.

Die Umsetzung von Chlornitrobenzolen mit Benzydroxamsäure (2) führte nicht zu den gesuchten Benzhydroxamaten (58).

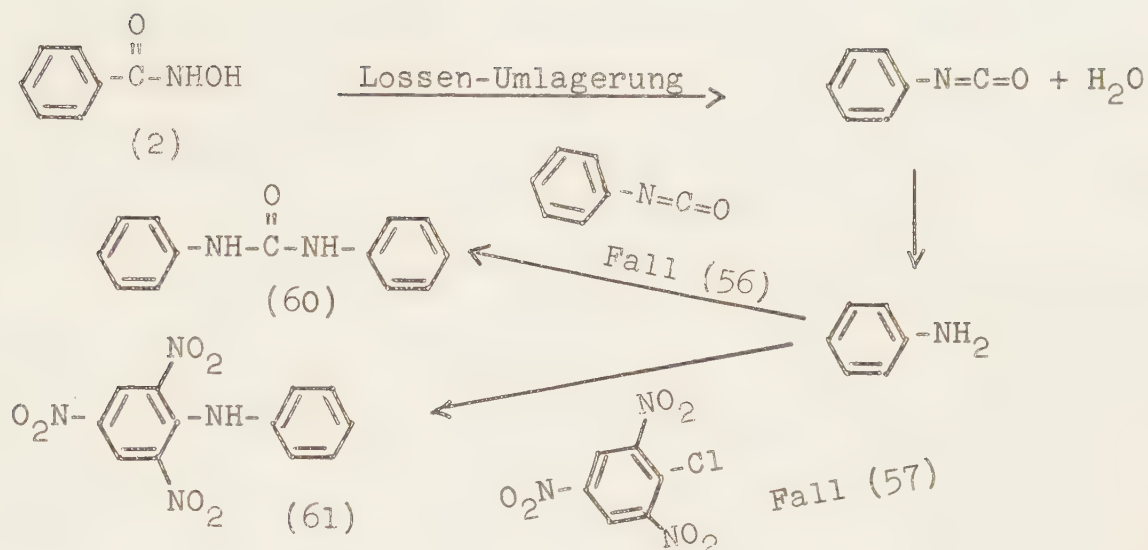
Neben viel Ausgangsmaterial konnten wir als isolierbares Reaktionsprodukt bei der Umsetzung mit p-Chlornitrobenzol (55) Anilin gewinnen.



Ebensowenig erhielten wir den gesuchten Benzhydroxamsäureester aus 2,4-Dinitrochlorbenzol (56); vielmehr entstanden zwei Stoffe, die wir als 2,4-Dinitrophenol (59) und sym. Diphenylharnstoff (60) identifizierten.

Pikrylchlorid (57) schliesslich gab bei der Aufarbeitung an Stelle des Pikryl-benzhydroxamates das 2,4,6-Trinitrodiphenylamin (61).

Die Entstehung dieser Produkte kann durch Lossen-Umlagerung⁸⁾⁹⁾ der verwendeten Benzhydroxamsäure erklärt werden:



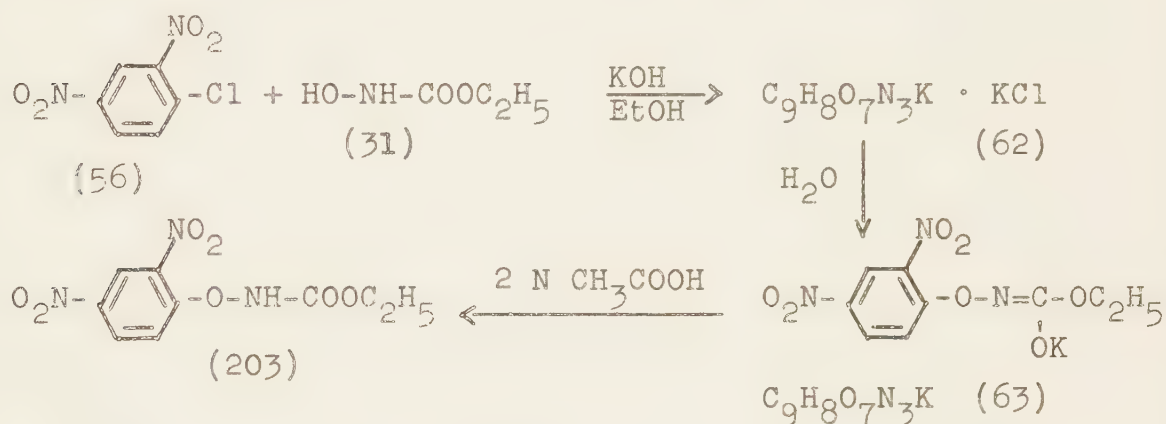
Aus Benzhydroxamsäure (2) entstehen auf diese Weise Phenylisocyanat und Wasser, welche zum Anilin reagieren. Letzteres tritt mit einem zweiten Molekül Phenylisocyanat zum sym. Diphenylharnstoff (60) zusammen oder reagiert mit Pikrylchlorid (57) zum 2,4,6-Trinitrodiphenylamin (61).

Es ist auch möglich, dass zuerst als instabiles Zwischenprodukt das gewünschte Benzhydroxamat entsteht, das dann die Lossen-Umlagerung eingeht. Während diese Arbeiten ausgeführt wurden, haben Seiffer et al.⁸⁹⁾ über ihre Untersuchungen berichtet, nach denen es ihnen gelungen ist, das 2,4-Dinitrophenylbenzhydroxamat zu isolieren. Es zeigte auch bei ihnen eine ausserordentlich grosse Neigung zur Lossen-Umlagerung. Das unsubstituierte Phenylbenzhydroxamat, das von Nicholson und Peak⁷³⁾ hergestellt werden konnte, scheint beständiger zu sein.

Da die Versuche mit Benzhydroxamsäure nicht zum Ziele führten, wurden Hydroxylamine mit anderen Schutzgruppen herange-

zogen. Dazu wählten wir zunächst das N-Hydroxyurethan. Seine Umsetzung mit reaktionsfähigen aromatischen und heteroaromatischen Halogenverbindungen lieferte die gewünschten N-Carbäthoxyhydroxylamine.

Zunächst wurde die Reaktion zwischen 2,4-Dinitrochlorbenzol (56) und N-Hydroxyurethan (31) untersucht. Lässt man die beiden Komponenten in alkoholischer Lösung unter Kühlung in Gegenwart der berechneten Menge Kaliumhydroxid reagieren, so fällt sofort ein voluminöser, orange gefärbter Niederschlag aus.

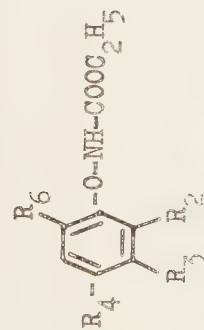


Das Produkt gibt gut stimmende Analysen auf eine Additionsverbindung der Bruttoformel $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_7\text{N}_3\text{K} \cdot \text{KCl}$ (62). Nach dem Waschen mit Wasser stimmt die Analyse auf $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_7\text{N}_3\text{K}$ (63). Offenbar handelt es sich um das Kaliumsalz der Enolform von N-(2,4-Dinitrophenoxy)-urethan (203). Auch das IR.-Spektrum von (63) unterstützt diese Formulierung, indem dort weder eine CO- noch eine NH-Bande sichtbar ist. Eine relativ starke Bande bei $6,09 \mu$ dürfte der C=N-Absorption zuzuschreiben sein. Zerreibt man das Kaliumsalz mit 2 N Essigsäure, so erhält man das freie, hellgelbe

N-(2,4-Dinitrophenoxy)-urethan (203).

Die auf diese Weise hergestellten, substituierten O-Aryl-N-carbäthoxy-hydroxylamine oder Phenoxyurethane sind in Tabelle XIV zusammengestellt.

Aromatische N-Carboäthoxy-hydroxylamine



Nr.	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	Smp. °C	Potentiometrische Titration			IR.-Absorption μ		Lösungs- mittel
						pK _s ^{*)}	Mol.-Gew.		NH-Banden	CO-Banden	
							gef.	theor.			
(200)	H	H	NO ₂	H	127-128	10,4	220	226	2,94 3,10	5,64; 5,74 5,76	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(201)	NO ₂	H	H	H	104-105	10,2	231	226	2,94 3,10	5,64; 5,73 5,79	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(202)	Cl	H	NO ₂	H	160-161 Zers.	9,6	265	261	2,95 3,10	5,64; 5,73 5,78	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(203)	NO ₂	H	NO ₂	H	139-140	8,6	260	271	2,96 3,07 3,10	5,62; 5,71 5,74 5,77	CH ₂ Cl ₂ Nujol KBr
(204)	NO ₂	H	H	NO ₂	98-99	9,5	266	271	2,96 3,08	5,64; 5,72 5,75	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(205)	H	-ONH-COOC ₂ H ₅	NO ₂	NO ₂	178 Zers.	8,1; 10,1	373	374	2,93 3,15	5,60; 5,70 5,79; 5,85	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(206)	NO ₂	H	CF ₃	H	112-113	9,5	295	294	2,95 3,12	5,63; 5,72 5,80	CH ₂ Cl ₂ Nujol

Forts.

Aromatische N-Carbäthoxy-hydroxylamine (Fortsetzung)

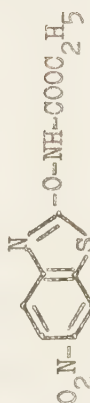
No.	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	Smp. °C	Potentiometrische Titration			IR.-Absorption μ			Lösungs- mittel
						pK _s *)	Mol.-Gew.		NH-Bande	CO-Banden		
							gef.	theor.				
(207)	H	Cl	Cl	NO ₂	128-129	9,3	296	295	2,96 3,13	5,64; 5,73 5,78	CH ₂ Cl ₂ Nujol	
(208)	H	Cl	H	NO ₂	124-125	9,6	254	261	2,93 3,13	5,63; 5,72 5,79	CH ₂ Cl ₂ Nujol	
(209)	NO ₂	H	CN	H	143-145	8,5	241	251	2,98 3,11	5,62; 5,71 5,80	CH ₂ Cl ₂ Nujol	
(210)	NO ₂	H	NO ₂	NO ₂	142-143	9,7	309	316	3,02 3,10	5,69; 5,72 5,77	CH ₂ Cl ₂ Nujol	

*) in 80% Methylcellosolve (t = 23°, Konz. ca. 0,1%)

Die erhaltenen Phenoxyurethane sind kristalline, stabile Verbindungen mit schwach sauren Eigenschaften. Die pK_s -Werte wurden durch potentiometrische Titration bestimmt. Die dabei gleichzeitig gewonnenen Molekulargewichte stimmen recht gut mit den errechneten überein. Bei der Synthese der Verbindungen (203)-(210) fallen die Kaliumsalze direkt aus. Bei den andern Verbindungen muss das gewünschte Produkt durch Wasserdampfdestillation von Ausgangsmaterial befreit werden. Aus ihrem Rückstand lassen sich die Phenoxyurethane isolieren und umkristallisieren.

Die IR.-Spektren der Phenoxyurethane weisen neben der NH-Bande bei ca. $2,95\mu$ eine charakteristische Carbonyl-Doppelbande auf. Eine derartige Doppelbande als Carbonyl-Absorption ist relativ selten (vgl. z.B. Chloraceton und andere α -halogenierte Ketone⁹⁰). Die stärkere dieser zwei Banden liegt bei etwa $5,63\mu$, die schwächere bei etwa $5,72\mu$.

Auch aus 3,6-Dichlorpyridazin, 2-Chlorbenzoxazol, 2-Chlorbenzthiazol, 2-Chlor-6-nitro-benzthiazol und 2,3-Dichlorchinoxalin konnten die entsprechenden N-Carbäthoxy-hydroxylamin-Derivate (211)-(215) gewonnen werden, während wir bei den entsprechenden Umsetzungen mit 2-Fluor- und 2-Brompyridin kein Urethan isolieren konnten. Hingegen gelang die Umsetzung mit 2-Chlor-5-nitro-pyridin und 2-Chlor-pyridin-N-oxid, bei denen das Halogen stärker aktiviert ist, zu den Urethanen (216) und (217). Die heteroaromatischen N-Carbäthoxy-hydroxylamine sind in der Tabelle XV aufgeführt.

No.	Formel	Smp. °C	Potentiometrische Titration			IR.-Absorption μ		
			pK _s *)	Mol.-Gew.		NH-Bande	CO-Banden	Lösungs- mittel
				gef.	theor.			
(211)	 <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1N=[N+]=[N-])N=[N+]=[N-]</chem>	113-114	9,9	218	218	2,96 3,23	5,64; 5,73 5,72	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(212)	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)oc3ccccc3n2N=[N+]=[N-]</chem>	81 Zers.	8,5	222	222	2,97	5,62; 5,70	CH ₂ Cl ₂
(213)	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)sc3ccccc3n2N=[N+]=[N-]</chem>	96-97	8,3	231	238	2,95 3,25	5,62; 5,72 5,64	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(214)	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)sc3ccccc3n2N=[N+]=[N-]</chem>	134-135 Zers.	7,3	282	283	3,00 3,22	5,63; 5,72 5,63	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(215)	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)sc3ccccc3n2N=[N+]=[N-]</chem>	176 Zers.	9,8; 11,0	338	336	2,98 3,10	5,66; 5,76 5,67; 5,77	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(216)	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)sc3ccccc3n2N=[N+]=[N-]</chem>	74-75	9,0	216	227	2,98 3,08	5,63; 5,72 5,77	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(217)	 <chem>CCOC(=O)c1ccc2c(c1)sc3ccccc3n2N=[N+]=[N-]</chem>	86 Expl.	8,6	190	198	3,19	5,74	Nujol

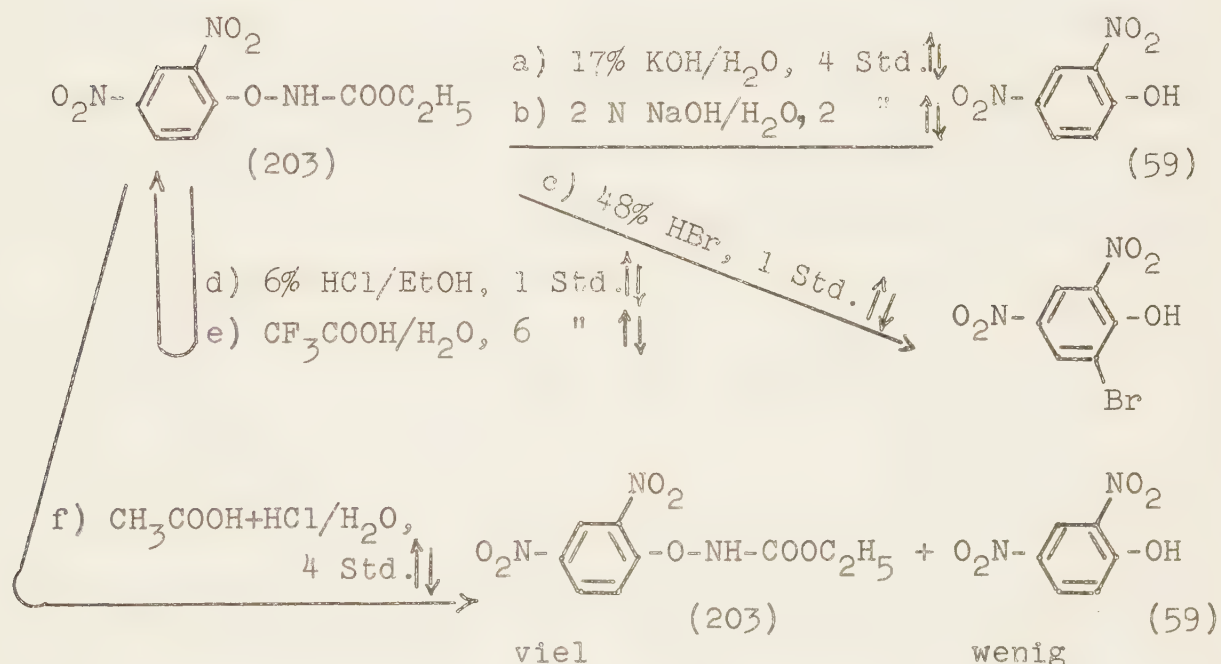
*) in 80% Methylcellosolve (t = 23°, Konz. ca. 0,1%)

Die heteroaromatischen N-Carbäthoxy-hydroxylamine zeigen die charakteristischen Merkmale, auf die wir bereits bei den aromatischen Phenoxyurethanen hingewiesen haben, insbesondere die schwach sauren Eigenschaften sowie die Aufspaltung der Carbonyl-Bande im IR.-Spektrum in zwei nahe beieinander liegende starke Banden. Das 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-pyridin-oxid (217) ist unlöslich in Methylenchlorid; seine CO-Bande ist in Nujol nicht aufgespalten. Auch bei anderen Verbindungen verschwindet die zweite CO-Bande in Nujol. Die Verbindungen mit zwei Carbäthoxygruppen im gleichen Molekül [(205) und (215)] zeigen die Aufspaltung wieder, sowohl in Nujol als auch in Methylenchlorid. Im Falle des 5-Nitro-2-[N-carbäthoxy-(amino-oxy)]-pyridins (216) wurde die Fläche der Carbonyl-Doppelbande ($5,63$; $5,72 \mu$) integriert. Die Integration ergab einen Wert von $A = 1,54 \cdot 10^4 \text{ Mol}^{-1} \text{ liter cm}^{-2}$. Zum Vergleich wurde die Carbonylbande (bei $5,75 \mu$) von Phenylurethan integriert: $A = 1,51 \cdot 10^4 \text{ Mol}^{-1} \text{ liter cm}^{-2}$. Die gute Uebereinstimmung der beiden Werte spricht dafür, dass die eigenartige Doppelbande wirklich nur von 1 Carbonylgruppierung verursacht wird.

Das 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-benzoxazol (212) zersetzt sich im Laufe einiger Wochen bei Zimmertemperatur unter Dunkelfärbung. Das 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-benzthiazol (213) wird schon beim Trocknen bei 60° dunkel. Das 2-[N-Carbäthoxy-2-(amino-oxy)]-pyridin-1-oxid (217) ist bei Zimmertemperatur noch unbeständiger. Beim Smp. zersetzt es sich explosionsartig; seine wässrige Lösung verfärbt sich schon bei gelindem Erwärmen gelb.

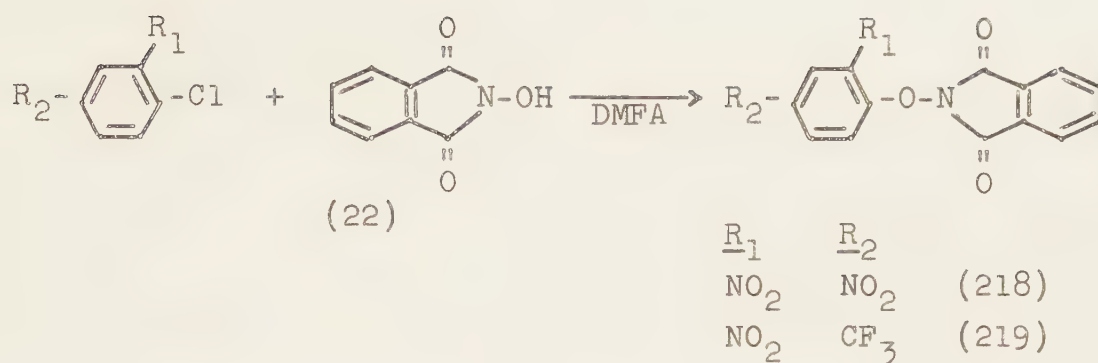
Das IR.-Spektrum des beim Trocknen zersetzten 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-benzthiazols (213) lässt vermuten, dass Benzthiazolon-2 eines der Spaltprodukte ist.

Die Verseifung dieser Urethane hätte O-Aryl-hydroxylamine liefern sollen. Die untersuchten Verseifungsmethoden führten jedoch nicht zum Erfolg. An Stelle der Arylhydroxylamine entstanden vielmehr die entsprechenden Phenole. Die Verseifungen wurden nach den im folgenden Schema beschriebenen Wegen versucht:



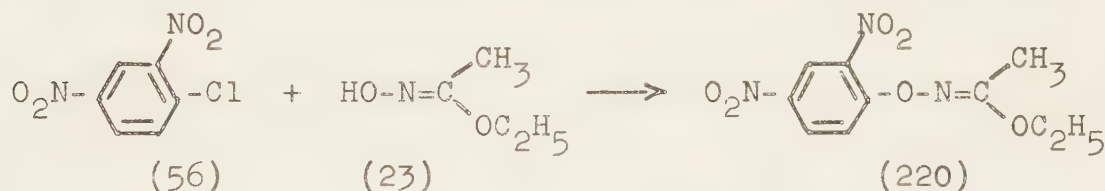
Auf eine Diskussion der negativen Verseifungsversuche soll nicht eingegangen werden. Bemerkenswert scheint die leicht erfolgende Bromierung bei der Spaltung mit Bromwasserstoffsäure.

Als weiteres, neues Derivat der Arylhydroxylamin-Reihe gelang die Darstellung von N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-phthalimid (218) durch Umsetzung von 2,4-Dinitrochlorbenzol mit Phthaloxim (22):



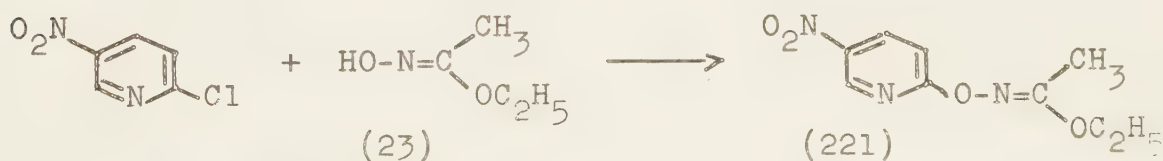
Die Spaltung dieses Körpers mit Hydrazinhydrat lieferte aber wieder nur Dinitrophenol. Auf ähnliche Art wurde auch N-(2-Nitro-4-trifluor-methyl-phenoxy)-phthalimid (219) gewonnen.

Schliesslich lieferte die Reaktion zwischen 2,4-Dinitrochlorbenzol (56) und Acethydroximsäure-äthylester (23) den O-(2,4-Dinitro-phenyl)-acethydroximsäure-äthylester (220):



Die Verseifung ergab erneut kein O-Phenyl-hydroxylamin-Derivat, sondern 2,4-Dinitrophenol (59), selbst unter milden Bedingungen.

Analog konnte auch O-[5-Nitro-pyridyl-(2)]-acethydroximsäure-äthylester (221) hergestellt werden, dessen Verseifung ebenfalls kein Hydroxylamin erbrachte.



Der Grund für die negativen Resultate all dieser Verseifungsversuche dürfte darin zu suchen sein, dass die hier beschriebenen O-Aryl-hydroxylamine wegen der stark elektronenziehenden Nitrogruppen im aromatischen Kern bzw. wegen des gleichartig wirkenden Charakters der Stickstoffatome im heteroaromatischen Ring bei der Hydrolyse weit eher unter Bildung des Phenolations als unter Bildung eines Hydroxylamins zerfallen. Das erwähnte, inzwischen hergestellte unsubstituierte O-Phenyl-hydroxylamin⁷²⁾⁷³⁾ scheint, verglichen mit den von uns gesuchten Verbindungen, etwas beständiger zu sein.

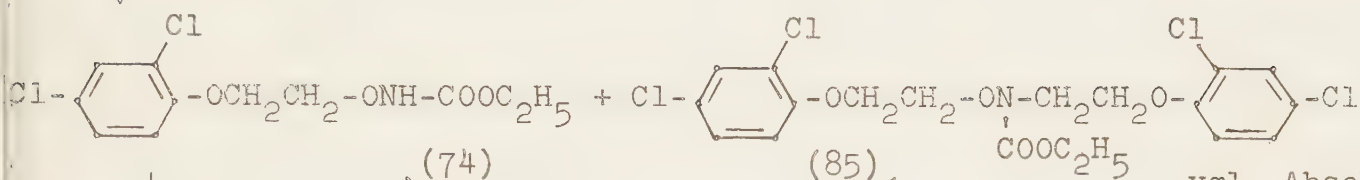
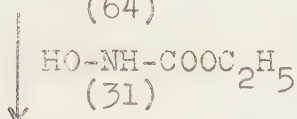
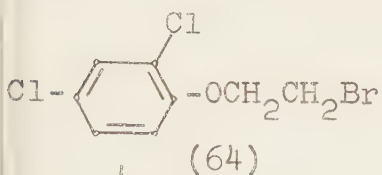
Zusammenfassend lässt sich daher über O-Arylhydroxylamine folgendes sagen: Ist schon die N-N-Bindung in den Hydrazinen relativ leicht hydrolytisch bzw. hydrogenolytisch lösbar, so scheint die N-O-Bindung nochmals eine Stufe unbeständiger zu sein. In direkter Nachbarschaft zu einem Phenylring, der diese Bindung noch weiter schwächt, ist die N-O-Aryl-Bindung offenbar an der Grenze der Existenzfähigkeit, so dass jede weitere Verstärkung des Elektronenzuges, z.B. durch die oben erwähnten Substituenten und Gruppierungen, zu einer extremen Unbeständigkeit führen muss. Ein gleichzeitiger verstärkter Elektronenzug auf der Seite des Stickstoffes (z.B. Oxyurethane) erhöht jedoch die Beständigkeit der N-O-Aryl-Bindung.

II. O-Alkyl- und O-Aralkyl-hydroxylamine

Neben unseren Arbeiten ⁶⁹⁾ über die Derivate der O-Aryl-hydroxylamine haben wir auf der Suche nach neuen pharmakologisch interessanten Verbindungen auch eine ganze Reihe von O-Phenylalkyl- und O-Phenoxyäthyl-hydroxylaminen sowie eine grosse Zahl ihrer Derivate hergestellt. Ferner wurden mehrere O,N-disubstituierte Hydroxylamine erhalten, unter anderem auch neue O,N-Bis-(dialkylaminoalkyl)-hydroxylamine. Die durchgeführten Reaktionen sind im nachfolgenden Formelschema (Seite 34) zusammengestellt. Dabei ist der besseren Uebersicht halber ein Beispiel herausgegriffen worden, das die Darstellung und die Umsetzung von O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin veranschaulicht. Gleichzeitig wird auf die Tabellen und Kapitel verwiesen, in denen weitere Vertreter des entsprechenden Typs aufgeführt sind.

Formelschema

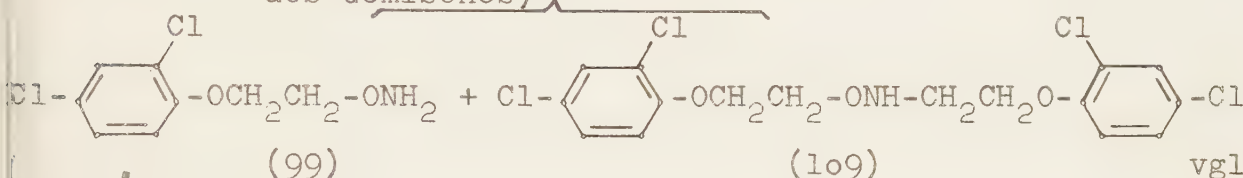
Als Beispiel wurden die Versuche mit 2,4-Dichlorphenoxyäthylbromid als Ausgangsmaterial zu Grunde gelegt.



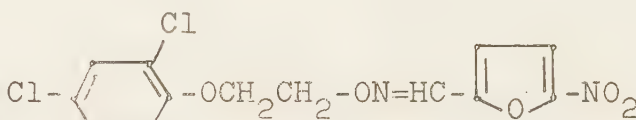
vgl. Abschnitt 1 und Tabelle I

1. Weg KOH

2. Weg KOH
(Verseifung des Gemisches)

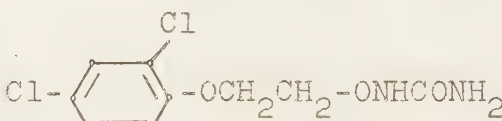


vgl. Abschnitt 2 und Tab. II, IIIa und IIIb



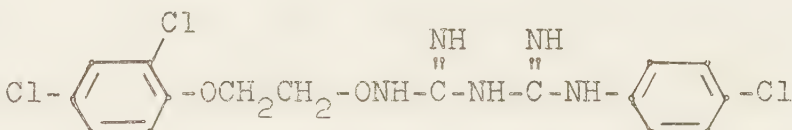
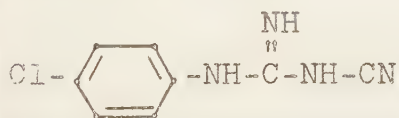
syn & anti
(133) (134)

vgl. Abschnitt 3 und Tabelle IV



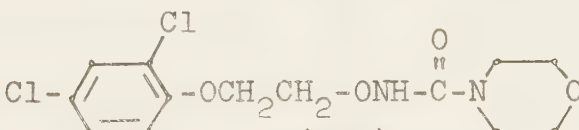
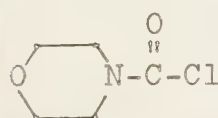
(151)

vgl. Abschnitt 4 und Tabelle V



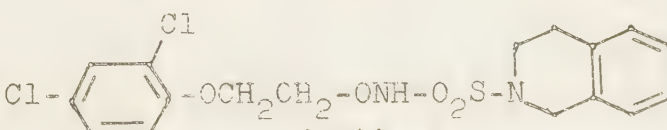
(163)

vgl. Abschnitt 5 und Tabelle VI



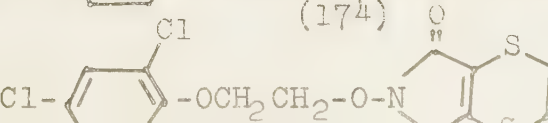
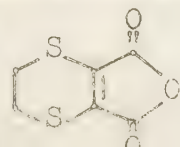
(175)

vgl. Abschnitt 6 und Tabelle VII



(174)

vgl. Abschnitt 7



1. O-Substituierte Oxyurethane (Tab. I)

Zur Herstellung diente die schon früher gebrauchte Hydroxyurethan-Methode ^{69)*)}. Reaktionsfähige Ester von Phenyl- bzw. Phenoxyalkanolen oder auch von Dialkylaminoalkanolen wie Chloride, Bromide [z.B. (64)] und in einigen Fällen die Tosylate, wurden mit Hydroxyurethan (31) zu den O-substituierten Oxyurethanen [z.B. (74)] umgesetzt, wobei oft auch in wechselnder Ausbeute O,N-disubstituierte Produkte [z.B. (85)] erhalten wurden. In der Phenoxyäthyl-Reihe ergaben die Bromide bedeutend bessere Ausbeuten als die reaktionsträgeren Chloride.

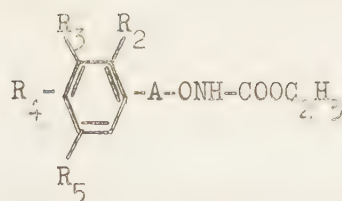
Die neu hergestellten Oxyurethan-Derivate sind in der Tabelle I zusammengestellt.

Die einfach alkylierten Oxyurethane [Typ (74)] liessen sich von den mitentstandenen, doppelt alkylierten Verbindungen [Typ (85)] mitunter durch Behandeln mit 2 N Natriumhydroxidlösung trennen. Bei dieser Laugebehandlung blieben auch kleine Mengen durch Verseifung entstandener Phenylalkanole ungelöst zurück. Beim Ansäuern wurden die Aralkoxyurethane in recht reiner Form abgeschieden. Es ist bemerkenswert, dass die Oxyurethane vom Typus (74), d.h. solche mit freier NH-Gruppe, häufig sauer genug waren, um in wässriger Lösung ein Natriumsalz zu bilden. Im Gegensatz zu den von uns früher beschriebenen ^{69)*)} aromatischen Oxyurethanen war die Acidität ^{ar} aliphatischer Oxyurethan-Derivate

*) vgl. Abschnitt B.I.

Tabelle I

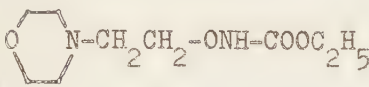
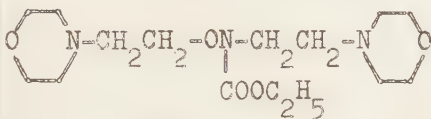
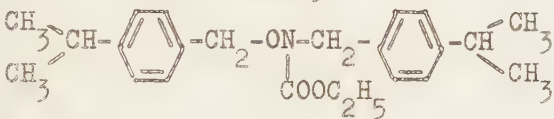
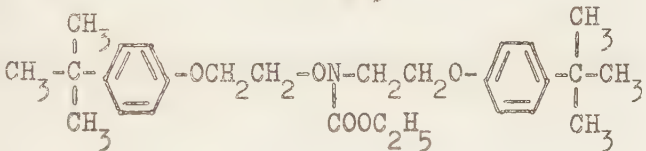
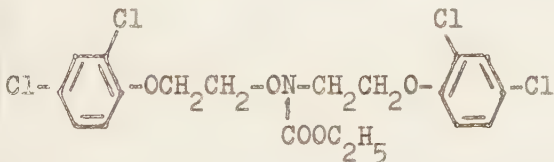
Oxy-urethan-Derivate



No.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Sdp. °C/Torr Smp. °C	IR.-Absorption μ		Lösge.- mittel
							NH-Bande	CO-Banden	
(65)	CH ₂	H	CH ₃ O	H	H	169-171/0,3	2,95 3,07	5,71; 5,80 5,79	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(66)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	H	150-152/0,08 41-42	2,94 3,09	5,71; 5,82 5,88	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(67)	CH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	86-88 ^{a)}	2,94 3,11	5,76; 5,82 5,85	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(68)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH	H	144-146/0,1	2,95 3,06	5,72; 5,82 5,80	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(69)	CH(CH ₂ CH ₃)	H	H	H	H	121-126/0,1 62-63 ^{b)}	2,96 3,07	5,72; 5,84 5,82	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(70)	CH ₂ CH ₂	H	H	H	H	145-148/0,2 ^{c)}	2,93 3,03	5,68; 5,79 5,79	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(71)	CH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	150-152/0,01	2,95 3,05	5,70; 5,80 5,80	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(72)	OCH ₂ CH ₂	H	H	H	H	150-152/0,08	2,95 3,05	5,70; 5,81 5,80	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(73)	OCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	96-97 ^{d)}	2,93 3,15	5,69; 5,79 5,84; 5,89	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(74)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	67-68 ^{d)}	2,97 3,02	5,68; 5,78 5,80; 5,84	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(75)	OCH ₂ CH ₂	CH ₃ O	H	H	H	81-82 ^{a)}	2,96; 3,01 3,09	5,72; 5,81 5,73; 5,84	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(76)	OCH ₂ CH ₂	H	CF ₃	H	CF ₃	124-134/0,02 43-45	2,96 3,04	5,70; 5,79 5,79	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(77)	OCH ₂ CH ₂	H	H	(CH ₃) ₃ C	H	72-73	2,94 3,02	5,70; 5,80 5,86	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(78)	OCH ₂ CH ₂	H	H	(CH ₃) ₃ CCH ₂ (CH ₃) ₂ C	H	152-156/0,02	2,93 3,01	5,69; 5,78 5,76	CH ₂ Cl ₂ flüssig

Tabella I

Oxy-urethan-Derivate (Fortsetzung)

No.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Sdp. °C/Torr Smp. °C	IR.-Absorption μ NH-Bande CO-Banden		Lösge- mittel
(79)	OCH ₂ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	H	H	CH ₃	154-157/0,05	2,94 3,04	5,69; 5,80 5,78	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(80)	SCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	59-60 ^{d)}	2,96 3,07	5,70; 5,81 5,84	CH ₂ Cl ₂ Nujol
(81)						140/0,015 ^{e)}	2,95 3,06	5,67; 5,80 5,75	CH ₂ Cl ₂ flüssig
(82)						138-140/0,015	-	5,80; 5,86	CH ₂ Cl ₂
(83)						197-199/0,2	-	5,80; 5,87	CH ₂ Cl ₂
(84)						168-176/0,015 45-47	-	5,79; 5,83	CH ₂ Cl ₂
(85)						64-65	-	5,79; 5,83	CH ₂ Cl ₂

a) Aus Cyclohexan/Benzol.

b) Aus Petroläther (Sdp. 50-70°).

c) Nicolaus et al⁵⁶⁾, Sdp. 141°/0,8 Torr; Major et al⁵⁴⁾, Sdp. 149-150°/0,3 Torr, keine Analyse.

d) Aus Cyclohexan.

e) Im Kugelrohr.

jedoch gering. So war z.B. bei der potentiometrischen Titration kein Puffergebiet feststellbar. Bemerkenswert war ferner die gute Löslichkeit der Kaliumsalze in Alkohol, so dass diese bei der Herstellung der Oxyurethane nie ausfielen.

Das N-(p-Isopropyl-benzyl-oxy)-urethan (68), die Phenäthyloxyurethane (69)-(71) und die substituierten Phenoxyäthoxyurethane (73)-(75) sind aber so schwach dissoziiert, dass sie aus der Lösung in 2 N Natronlauge sogar mit Lösungsmitteln, wie Aether und Chloroform extrahiert werden können. In diesen Fällen wurde die Trennung gewöhnlich so durchgeführt, dass man das Rohprodukt ohne Lösungsmittel mit 2 N Natronlauge schüttelte und das darin Unlösliche abtrennte. Die am Kern alkylierten Phenoxyäthoxyurethane (76)-(79) liessen sich nicht auf diese Weise reinigen. Bei diesen kamen wir durch fraktionierte Destillation oder Kristallisation zum Ziel.

Besonders leicht bildeten sich die zweifach alkylierten Oxyurethane durch Alkylierung mit Dialkylaminoalkylchloriden, wie z.B. Diäthylaminoäthylchlorid oder auch Morpholinoäthylchlorid. Da die entstandenen Verbindungen leicht wasserlöslich waren, kam eine Trennung mit Natronlauge nicht in Frage. Einige dialkylierte Oxyurethane [(82)-(84)] liessen sich ebenfalls durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum reinigen. Das O,N-Bis-(2,4-dichlor-phenoxy-äthyl)-N-carbäthoxy-hydroxylamin (85) war wegen seiner

Zersetzlichkeit nicht destillierbar. Es konnte durch Chromatographie an Aluminiumoxid vom einfach alkylierten Oxyurethan (74) getrennt werden. Gewöhnlich wurde das Gemisch (74) und (85) ^(vgl. Formelschema, S. 34) direkt verseift und das O,N-disubstituierte Hydroxylamin (Tabelle III) so gewonnen.

Ausgehend von p-Chlorthiophenol konnte über das p-Chlorphenyl- β -bromäthyl-sulfid das N-(p-Chlor-thiophenoxy-äthyl-oxy)-urethan (80) hergestellt werden, allerdings in schlechter Ausbeute.

Die IR.-Spektren der Oxyurethan-Derivate weisen neben der NH-Bande bei ca. $2,95 \mu$ die charakteristische Carbonyl-Doppelbande auf, die wir bereits auch bei den Phenoxyurethanen angetroffen haben ⁶⁹⁾. Die beiden Banden sind im Vergleich zu jenen der Phenoxyurethane geringfügig gegen längere Wellenbereiche verschoben. Die stärkere Bande liegt bei ca. $5,70 \mu$, die schwächere bei ca. $5,80 \mu$ (Phenoxyurethane: $5,63$ und $5,72 \mu$). Diese Carbonyl-Doppelbande ist gewöhnlich nur in verdünnten Lösungen sichtbar; wird das Spektrum in Nujol-Suspension aufgenommen, so findet man mit Ausnahme der Verbindungen (73) - (75) nur eine Carbonylbande, die bei ca. $5,85 \mu$ liegt. Die Spektren der unverdünnten, öligen Verbindungen weisen eine sehr breite, unschöne Carbonylbande bei etwa $5,80 \mu$ auf. Das von Nicolaus et al. ⁵⁶⁾ beobachtete Fehlen der zweiten Amidbande können auch wir bestätigen.

Bei den wenigen zweifach alkylierten Oxyurethanen, ⁽⁸²⁾⁻⁽⁸⁵⁾ die wir isolieren konnten, liegt die CO-Bande bei 5,83-5,87 μ . Bei ca. 5,80 μ ist aber auch eine schwache Schulter zu erkennen. Die NH-Bande fehlt erwartungsgemäss.

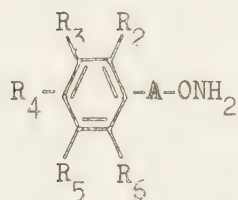
2. O-Substituierte Hydroxylamine (Tab. II, IIIa, IIIb)

Durch alkalische Verseifung der Oxyurethan-Derivate liessen sich die entsprechenden O-substituierten wie auch O,N-disubstituierte Hydroxylamine gewinnen: Tabellen II, IIIa und b. Meist waren es wasserklare Flüssigkeiten, die sich ohne Zersetzung unter vermindertem Druck destillieren liessen. Das Trimethoxybenzyl-Derivat (88) und die Phenoxyäthyl-Derivate (100), (102) und (103) wie auch einige O,N-disubstituierte Hydroxylamine [Tabelle IIIa, (107)-(110) und (112)] sind kristalline Substanzen von relativ tiefem Schmelzpunkt.

Alle O-substituierten Hydroxylamine bilden gut kristallisierende Hydrochloride, welche mit Ausnahme der Phenyläthyl-Derivate (92)-(95) und des Thiophenoxyäthyl-Derivates (104) recht stabil zu sein scheinen. Die meisten der beschriebenen Hydrochloride waren im Hochvakuum bei leicht erhöhter Temperatur unzersetzt sublimierbar.

Tabelle II

O-substituierte Hydroxylamine

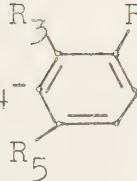
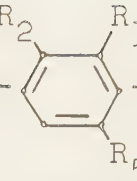


No.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Sdp. °C/Torr Smp. °C	Smp. °C Hydrochlorid	pK _s *)
(86)	CH ₂	H	CH ₃ O	H	H	H	140-141/13	126-128	3,7
(87)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	H	H	139-141/12	192-193 Zers. ^{a)}	4,0
(88)	CH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	59-60	184 Zers.	
(89)	CH ₂	Cl	H	H	H	H	117-119/12	144-145 Zers.	3,5
(90)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH	H	H	130-132/14	196-197 Zers. ^{b)}	
(91)	CH(CH ₂ CH ₃)	H	H	H	H	H	108-111/16	160-162 Zers.	
(92)	CH ₂ CH ₂	H	H	H	H	H	108-111/13 ^{c)}	110-112	4,1
(93)	CH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	H	99-100/0,005	141-142 Zers.	3,6
(94)	CH ₂ CH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	134-136/0,03	113 Zers. ^{d)}	4,1
(95)	CH ₂ CH(CH ₃)	H	H	H	H	H	105-109/12 ^{e)}	141-142	3,8
(96)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	H	H	H	154-157/12	174-175 Zers.	
(97)	OCH ₂ CH ₂	H	Cl	H	H	H	147-149/12	163-165 Zers.	
(98)	OCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	H	150-155/12	175-176 Zers.	
(99)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	H	117-120/0,08	183-184 Zers.	3,6
(100)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	Cl	96-106/0,02 58-59	182-183 Zers.	
(101)	OCH ₂ CH ₂	H	CF ₃	H	CF ₃	H	64-69/0,1	179-180 Zers.	3,6
(102)	OCH ₂ CH ₂	H	H	(CH ₃) ₃ C	H	H	110-114/0,1 37-39	167 Zers.	
(103)	OCH ₂ CH ₂	CH ₃ O	H	H	H	H	163-167/12 43-44	132-133	
(104)	SCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	H		158-160 Zers.	3,6
(105)							115-118/12	180-181 Zers.	2,7: 6,0

*) In 80% Methylcellosolve (t = 23°, Konz. ca. 0,1%).

a) Mamalis et al.²⁵⁾, Smp. 190-192°. b) Mamalis et al.²⁵⁾, Smp. 191-192°.c) Nicolaus et al.⁵⁶⁾, Sdp. 65-67°/0,9 Torr, HCl Smp. 118-120°; Major et al.⁵⁴⁾, HCl Smp. 101° Zers.d) Major et al.⁵⁴⁾, Smp. 117° Zers. e) Nicolaus et al.⁵⁶⁾, Sdp. 62-62,5°/0,6 Torr, HCl Smp. 113-115°.

Tabelle IIIa

O,N-Disubstituierte Hydroxylamine, Typ R_4 --A-ONH-A--R₄

No.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Smp. °C Base	Smp. °C HCl	Sdp. °C/Torr Base
(106)	CH ₂	H	CH ₃ O	H	H			190-194/o,1
(107)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	H	52-53	193-194	
(108)	OCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	71-72 a)		
(109)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	84-85 a)		
(110)	OCH ₂ CH ₂	CH ₃ O	H	H	H	74-76 b)		
(111)	OCH ₂ CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	H	H	CH ₃			147-148/o,01
(112)	OCH ₂ CH ₂	H	CF ₃	H	CF ₃	69-71		

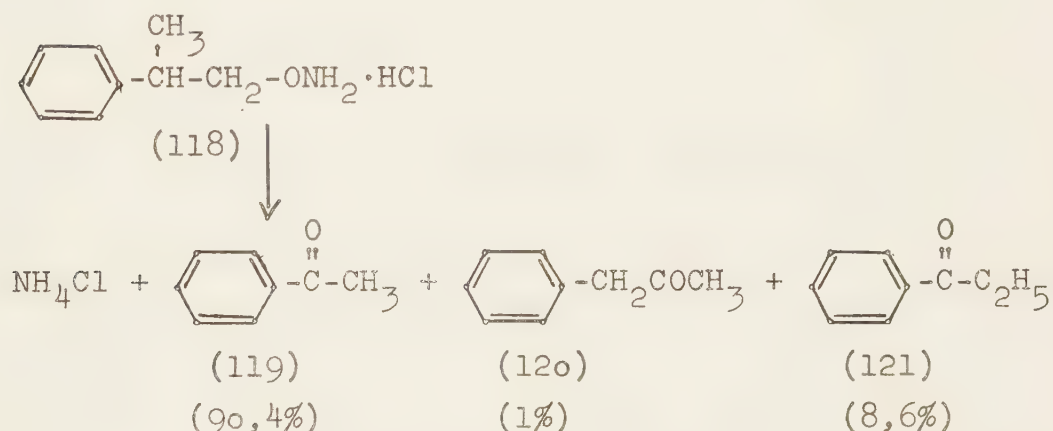
a) aus Cyclohexan, b) aus Methylcyclohexan

Tabelle IIIb

O,N-Disubstituierte Hydroxylamine, Typ R-A-ONH-A-R

No.	R	A	Sdp. °C/Torr Base	Smp. °C Di·HCl
(113)		CH ₂ CH ₂	124-130/o,01	178-179
(114)	(CH ₃) ₂ N	CH ₂ CH ₂	89-92/12	185-187
(115)	(C ₂ H ₅) ₂ N	CH ₂ CH ₂	66-70/o,002	187-188 Zers.
(116)	(CH ₃) ₂ N	CH ₂ CH ₂ CH ₂	82-85/o,35	133-136
(117)	(C ₂ H ₅) ₂ N	CH ₂ CH ₂ CH ₂	103-110/o,05	127-129

Ueberraschenderweise sind die Hydrochloride der O-(Phenyläthyl)-hydroxylamine im Gegensatz zu den freien Basen und zu den Hydrochloriden anderer O-(Phenyl-alkyl)-hydroxylamine unbeständig ⁵⁴⁾⁵⁶⁾. Bei Zimmertemperatur zersetzen sie sich unter Aufspaltung der O-N-Bindung. Nicolaus et al. ⁵⁶⁾ haben neulich die Spaltprodukte in ihren Fällen eingehend untersucht. Aus den Zersetzungsprodukten des O-(1-Methyl-1-phenyl-äthyl)-hydroxylamin-hydrochlorides (118) konnten sie Ammoniumchlorid, Acetophenon (119), Methyl-benzyl-keton (120) und Propiophenon (121) isolieren:



Die IR.-Spektren der O-substituierten Hydroxylamine weisen in Methylenchlorid eine NH-Streckschwingung bei 2,95-3,00 μ auf. Die zu erwartende zweite NH-Streckschwingung fehlt meistens oder ist nur als schwache Schulter sichtbar. Die NH-Deformationsschwingung bei ca. 6,30 μ ist hingegen deutlich zu erkennen. Bei allen O,N-disubstituierten Hydroxylaminen (Tabelle IIIa und b) fehlt merkwürdigerweise die

charakteristische NH-Streckschwingung bei ca. 3μ . Im Kernresonanzspektrum ist jedoch ein Signal vorhanden, welches dem Aminproton zugeordnet werden kann, wie durch Zugabe einer Spur Trifluoressigsäure nachgewiesen werden kann.

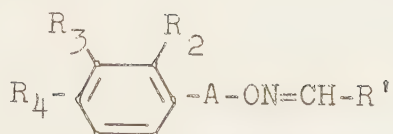
Die pK_s -Werte der O-substituierten Hydroxylamine (Tabelle II) liegen durchschnittlich 4-5 Einheiten tiefer als die pK_s -Werte der entsprechenden Amine. Die O,N-disubstituierten Hydroxylamine der Tabelle IIIa sind noch weniger basisch. Für das O,N-Bis-(p-methoxybenzyl)-hydroxylamin (107) wurde ein pK_s -Wert von 3,0 gefunden, während die Phenoxyäthyl-Derivate sich so schwach basisch erwiesen, dass sie überhaupt nicht titrierbar waren ($pK_s < 3$).

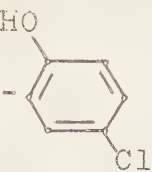
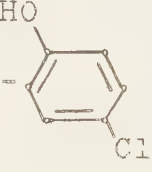
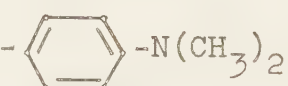
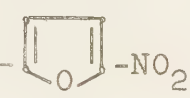
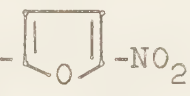
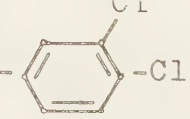
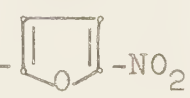
3. O-Substituierte Aldoxime (Tabelle IV)

Die O-substituierten Hydroxylamine reagieren leicht mit aromatischen und heterocyclischen Aldehyden zu wohldefinierten, meist kristallinen Aldoximen. Bei der Reaktion von O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin (99) mit 2-Nitro-5-furfuraldehyd konnte die Bildung von zwei Isomeren beobachtet werden: die syn - und anti-O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-5-nitrofuran-2-aldoxime (133) und (134). Die Zuordnung der syn-anti-Konfiguration liess sich auf Grund physikalischer Eigenschaften wie Smp. und Löslichkeit wahrscheinlich machen (die syn-Aldoxime schmelzen gewöhnlich tiefer und sind leichter löslich als die anti-Aldoxime). Auch das Protonenresonanzspektrum unterstützt diese Zuordnung, indem das Signal des HC=N-Wasserstoffatoms beim Isomeren (133) bei $\delta = 8,02$, beim

Tabelle IV

O-Substituierte Aldoxime



No.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R'	Smp. °C
(122)	CH ₂	Cl	H	H		95-96 ^{a)}
(123)	CH ₂	H	H	CH ₃ O		87 ^{a)}
(124)	CH ₂	H	Cl	Cl		82-83 ^{a)}
(125)	CH ₂	H	Cl	Cl		122-124 ^{a)}
(126)	CH ₂	H	Cl	Cl		102-103 ^{a)}
(127)	CH ₂	H	Cl	Cl		192-193 ^{*)}
(128)	CH ₂	H	Cl	Cl		83-85 ^{b)}
(129)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH		**)
(130)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH		51-52 ^{c)}
(131)	CH ₂ CH ₂	H	H	Cl		184-186 ^{*)}
(132)	CH ₂ CH ₂	H	H	Cl		83-84 ^{b)}
(133)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	 d)	87-88 ^{a)}
(134)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	 e)	139-140 ^{a)}

a) aus abs. Alkohol, b) aus Methanol, c) aus Pentan,
d) syn, e) anti, *) Hydrochlorid (aus abs. Alkohol/Essigester),
**) Sdp. 191-202°/0,1 Torr.

Isomeren (134) aber im Signalkomplex der aromatischen Protonen ($\delta = 6,80-7,53$) erscheint. Bekanntlich ⁷⁴⁾⁷⁵⁾⁷⁶⁾ tritt das HC=N-Signal bei syn-Aldoximen bei tieferer Magnetfeldstärke ^{*)} auf als bei anti-Aldoximen, so dass nach all dem Gesagten (133) die syn-, (134) die anti-Form zukommen dürfte.

4. Oxyharnstoff-Derivate (Tabelle V)

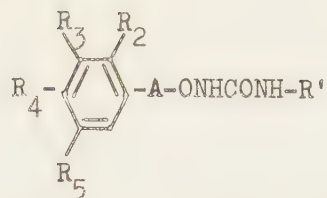
Die Hydrochloride der O-substituierten Hydroxylamine reagierten in wässriger Lösung unter Erwärmung mit Kaliumisocyanat und bildeten die entsprechenden Harnstoffe (Tabelle V), welche sofort, meistens in schön kristalliner Form erhalten wurden. Einige zuerst ölig anfallende Harnstoffe liessen sich leicht durch Anreiben zum Kristallisieren bringen. Die ausserordentliche Leichtigkeit, mit der die Harnstoffbildung eintritt, scheint für Oxyamine typisch zu sein. Sie geht noch leichter vor sich als mit gewöhnlichen Aminen.

Auch Alkylisocyanate reagieren mit Oxyaminen in wasserfreien Lösungsmitteln und geben die beidseitig substituierten Oxyharnstoffe (144)-(146), (153) und (154). Durch Umsetzung mit Tosylisocyanat wurde ein Sulfonylharnstoff (155) hergestellt. Auch Sulfoharnstoff (Sulfamid) reagiert mit Oxyaminen. So entsteht aus O-(p-Methoxy-benzyl)-hydroxylamin (87) und Sulfamid (159) unter Ammoniakabspaltung das N-(p-Methoxy-benzyloxy)-sulfamid (156):

*) d.h. bei höheren δ -Werten

Tabelle V

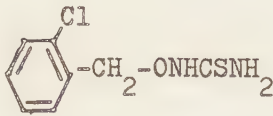
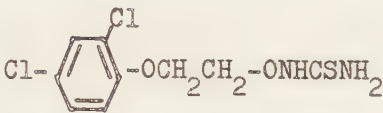
Oxyharnstoff-Derivate



No.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R'	Smp. °C
(135)	CH ₂	Cl	H	H	H	H	150-151 ^{a)}
(136)	CH ₂	Cl	H	Cl	H	H	139-141 ^{b)}
(137)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	H	H	120-121 ^{c)}
(138)	CH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	121-122 ^{c)}
(139)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH	H	H	121-122 ^{d)}
(140)	CH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	H	125-126 ^{e)}
(141)	CH ₂ CH ₂	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	141-142 ^{c)}
(142)	CH(CH ₂ CH ₃)	H	H	H	H	H	118-119 ^{a)}
(143)	CH ₂ CH(CH ₃)	H	H	H	H	H	136-137 ^{d)}
(144)	CH ₂	Cl	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	53-54 ^{f)}
(145)	CH ₂	H	Cl	Cl	H	n-C ₁₁ H ₂₃	75-76 ^{g)}
(146)	CH ₂	H	H	(CH ₃) ₂ CH	H	n-C ₄ H ₉	66-67 ^{g)}
(147)	OCH ₂ CH ₂	H	H	H	H	H	96-97 ^{c)}
(148)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	H	H	H	92-93 ^{d)}
(149)	OCH ₂ CH ₂	H	Cl	H	H	H	95-96 ^{d)}
(150)	OCH ₂ CH ₂	H	H	Cl	H	H	100-101 ^{d)}
(151)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	H	122-123 ^{h)}
(152)	OCH ₂ CH ₂	CH ₃ O	H	H	H	H	146-147 ⁱ⁾
(153)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	H	n-C ₃ H ₇	75-76 ^{f)}
(154)	Cl-  -OCH ₂ CH ₂ -ONHCONH-(CH ₂) ₆ NHCONHO-CH ₂ CH ₂ O-					 -Cl	138-141 ^{k)}
(155)	Cl-  -CH ₂ -ONHCONH-O ₂ S-					-CH ₃	149-150 ^{d)}
(156)	CH ₃ O-					-CH ₂ -ONHSO ₂ NH ₂	114-115 ^{b)}

Tabelle V

Oxyharnstoff-Derivate (Fortsetzung)

No.		Smp. °C
(157)		95 Zers.
(158)		87-88 Zers.

a) Aus Methanol/Wasser.

b) Aus Toluol.

c) Aus Wasser.

d) Aus Benzol.

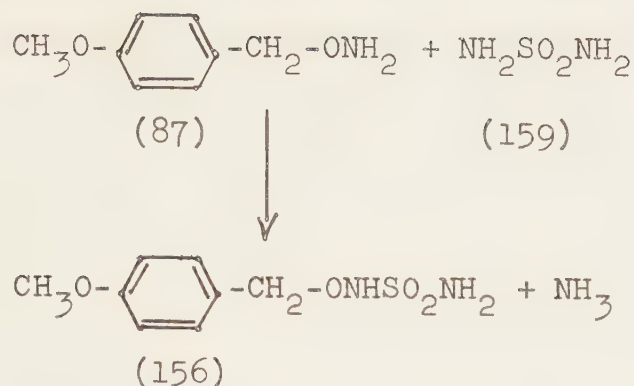
e) Aus Alkohol/Wasser.

f) Aus Cyclohexan.

g) Aus Petroläther (50-70°).

h) Aus Essigester.

i) Aus Methanol.



Neuerdings sind einige N-Phenyl-N'-alkoxy-N'-alkylharnstoffe beschrieben worden, welche stark herbizide Wirkungen besitzen und gleichzeitig selektive, d.h. bestimmte Kulturpflanzen schonende Eigenschaften aufweisen ⁷⁷⁾. Einige N-Alkoxy-N'-alkylharnstoffe ⁷⁸⁾ wie auch der einfache Hydroxyharnstoff ⁷⁹⁾ sollen gegen Leukämie wirksam sein.

Mit gleicher Leichtigkeit wie die einfachen Harnstoffe entstehen aus den Oxyaminhydrochloriden und Kaliumisothiocyanat in wässriger Lösung die Oxythioharnstoff-Derivate (157) und (158). Bemerkenswerterweise sind sie im Gegensatz zu den Oxyharnstoffen nicht stabil, sondern zersetzen sich im Laufe von wenigen Wochen unter Bildung von dunkelbraunen Schmierern. Bereits 1876 beobachtete Schiff ⁸⁰⁾, dass Senföle bei der Einwirkung von Hydroxylamin unter Abscheidung von Schwefel zersetzt werden. Er hat indessen die dabei eintretende Reaktion nicht weiter untersucht. Voltmer ⁸¹⁾, der 1891 mehrere Hydroxythioharnstoff-Derivate herstellte, fand, dass im Falle des N¹-Phenyl-N³-hydroxy-thioharnstoffes, bei der Zersetzung Phenylcyanamid, Schwefel und Wasser entstehen. Auch von McKay et al. ⁴¹⁾ wurde kürzlich die Instabilität der Oxythioharn-

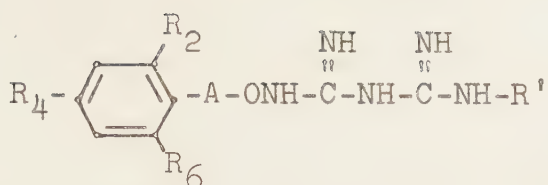
stoffe bestätigt und dabei die Zersetzung des N^1 -(3,4-Dichlor-benzyl-oxy)- N^3 -(3,4-dichlor-benzyl)-thioharnstoffes eingehend studiert. Als Zersetzungsprodukte konnten sie Schwefel und 1,3,5-Tri-(3,4-dichlorbenzyl)-isomelamin isolieren. Die letztgenannte Verbindung entstand offenbar durch Polymerisation des primär gebildeten 3,4-Dichlor-benzylcyanamids.

5. Oxybiguanid-Derivate (Tabelle VI)

Durch Umsetzung der Hydroxylamine in Form ihrer Hydrochloride mit Cyanguanidin und 1-(p-Chlorphenyl)-3-cyanguanidin wurden einige Oxybiguanide gewonnen (Tabelle VI). Von mikrobiologischem Interesse war die Verbindung (168), die sich von dem bekannten Malaria-Mittel Proguanil nur dadurch unterscheidet, dass zwischen dem Isopropylrest und dem Guanidin-Stickstoff ein Sauerstoffatom eingebaut ist. Die am Stickstoff in 5-Stellung unsubstituierten Biguanide (160)-(162) bildeten gut kristallisierende Dihydrochloride. Das zweite Chlorwasserstoffproton war freilich so locker gebunden, dass es bereits beim Trocknen im Hochvakuum als Salzsäuregas entwich. Das N^1 -Isopropoxy- N^5 -p-chlorphenyl-biguanid (168) bildete ein beständiges Monohydrochlorid, welches einen pK_s -Wert von 6,5 aufweist. Die N^1 -Benzyl- und Phenoxyäthyl- N^5 -p-chlorphenyl-Derivate sind ebenfalls keine starken Basen; ihre pK_s -Werte liegen zwischen 5,7 und 6,4 (Tab. VI).

Tabelle VI

Oxybiguanide



No.	A	R ₂	R ₄	R ₆	R'	Smp. °C	pK _s *)
(160)	CH ₂	H	(CH ₃) ₂ CH	H	H	146-147 Zers. ^{a)} (Di·HCl)	2,6; 7,1
(161)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	H	H	153-156 Zers. (Di·HCl)	<2,5; 7,9
(162)	OCH ₂ CH ₂	Cl	Cl	H	H	174-176 Zers. (Di·HCl)	2,4; 7,9
(163)	OCH ₂ CH ₂	Cl	Cl	H	-  -Cl	143-144 ^{b)} (Base)	6,1
(164)	OCH ₂ CH ₂	Cl	Cl	Cl	-  -Cl	170-172 ^{b)} (Base)	5,7
(165)	CH ₂	H	Cl	H	-  -Cl	156-157 ^{c)} (Base)	6,1
(166)	CH ₂	H	CH ₃ O	H	-  -Cl	160-161 ^{c)} (Base)	6,4
(167)	CH ₂	H	(CH ₃) ₂ CH	H	-  -Cl	142-143 ^{b)} (Base)	6,3
(168)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH} - \text{O} - \text{NH} - \overset{\text{NH}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{NH} - \overset{\text{NH}}{\underset{ }{\text{C}}} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Cl}$					160-161 ^{b)} (Base) 132-133 (HCl)	6,5

a) Mamalis et al.²⁵⁾; freie Base, Smp. 106°

b) aus Toluol

c) aus Alkohol

*) in 80% Methylcellosolve (t = 23°, Konz. ca. 0,1%)

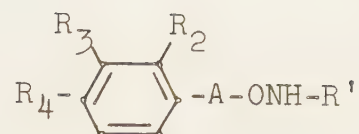
Schon Curd und Rose ⁸²⁾ stellten 1946 im Zusammenhang mit ihren eingehenden Arbeiten über Heilmittel gegen die Malaria das N¹-Methoxy-N⁵-p-chlorphenyl-biguanid her. Später wurden von Fuller und King ⁵²⁾ sowie von Nyberg und Christensen ⁸³⁾ einige Alkoxybiguanide synthetisiert. Kürzlich haben auch Mamalis et al. ²⁴⁾²⁵⁾ eine grosse Anzahl Alkoxy- und Arylmethoxybiguanide beschrieben.

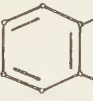
6. N-Carbamyl- und N-Sulfamyl-hydroxylamine (Tabelle VII)

O-(p-Methoxybenzyl)-, (87), und O-(2,4-Dichlorphenoxyäthyl)-hydroxylamin (99) liessen sich mit Carbamyl- und Sulfamylchloriden acylieren und lieferten die in der Tabelle VII charakterisierten N-Sulfamyl- und N-Carbamyl-hydroxylamine. Diese Verbindungen (169)-(175) konnten jedoch nur durch Chromatographie über Aluminiumoxid in reiner, kristalliner Form gewonnen werden.

Tabelle VII

N-Carbamyl- und N-Sulfamyl-hydroxylamine



No.	A	R ₂	R ₃	R ₄	R'	Smp. °C
(169)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	 N-SO ₂ -	73-74 ^{a)}
(170)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	 N-SO ₂ -	65-67
(171)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	 N-SO ₂ -	60-61 ^{a)}
(172)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	 N-CO-	52-54 ^{b)}
(173)	CH ₂	H	H	CH ₃ O	 N-CO-	92-93 ^{c)}
(174)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	 N-SO ₂ -	109-110
(175)	OCH ₂ CH ₂	Cl	H	Cl	 N-CO-	104-105 ^{c)}

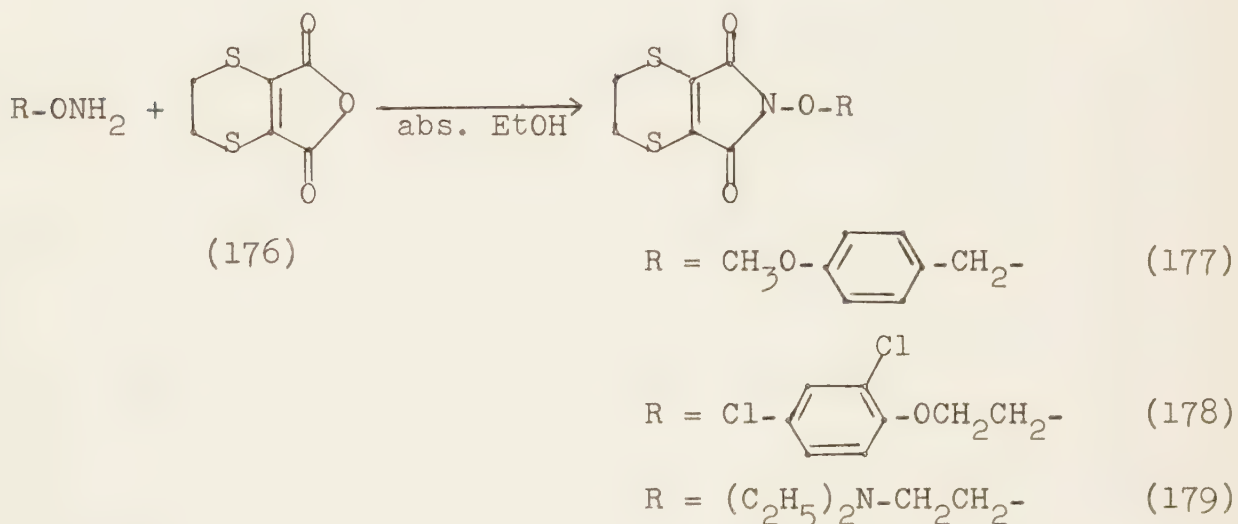
a) aus Cyclohexan

b) aus Methylcyclohexan-Benzol

c) aus Toluol

7. Dithien-Derivate

Es ist bekannt, dass Dithien-2,3-dicarbonsäure-anhydrid (176) mit Aminen zu den entsprechenden N-substituierten Imiden reagiert ⁸⁴⁾. Die Umsetzung mit O-substituierten Hydroxylaminen nahm einen analogen Verlauf. Als Tastversuche wurden das N-(p-Methoxy-benzyl-oxy)-, (177), das N-(2,4-Dichlor-phenoxyäthoxy)-, (178), und das N-(Diäthylaminoäthoxy)-dithien-2,3-dicarbonsäureimid (179) hergestellt:



EXPERIMENTELLER TEIL

Experimenteller Teil *)

Von den in den Tab.I-VII,XIV und XV aufgeführten Verbindungen wird der Uebersichtlichkeit halber nur je ein charakteristisches Beispiel jedes Herstellungsverfahrens und jeder Art der Aufarbeitung, sowie eine Auswahl einiger im Text speziell erwähnter Verbindungen beschrieben.

*) Die Smp. sind in der Kapillare mit einem Smp.-Apparat nach Dr. Tottoli (Firma W. Büchi, Flawil) bestimmt und nicht korrigiert. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Zweistrahl-Instrument, Mod. 221, mit NaCl-Prisma, die Protonenresonanzspektren mit einem Varian A-60 Spektrometer bei 60 MHz in Deuterochloroform aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) angegeben und auf internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$) bezogen. Bei der Beschreibung der NMR-Signale bedeuten: s = Singlett, t = Triplett, q = Quartett, b = breiter, nicht aufgelöster Signalkomplex, m = Multiplett. In Klammern ist die durch Integration bestimmte auf- oder abgerundete Anzahl Protonen, sowie deren Zuordnung angegeben.

Benzhydroxamsäure (2) wurde nach den Angaben von Hauser und Renfrow⁹¹⁾ gewonnen. Sie wurde in Form der anfallenden Molekülverbindung verwendet, die nach Analyse aus einem Mol K-Salz und einem Mol freier Hydroxamsäure besteht. Hauser und Renfrow beschreiben diese Verbindung als Kaliumsalz der Benzhydroxamsäure.

$C_7H_6O_2NK \cdot C_7H_7O_2N$	Ber. C 53,83 H 4,20%
(312,37)	Gef. C 53,90 H 4,10%

Reaktion zwischen 4-Nitrochlorbenzol (55) und Benzhydroxamsäure (2)

a) 28,9 g benzhydroxamsaures Kalium (oben beschriebene Doppelverbindung) wurden in 150 ml abs. Dioxan suspendiert, mit einer Lösung von 23,6 g (0,15 Mol) 4-Nitrochlorbenzol (55) in 150 ml abs. Dioxan versetzt und das Reaktionsgemisch 12 Std. bei 95° Oelbadtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde vom nicht umgesetzten Ausgangsmaterial abfiltriert, die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand zur Trennung des nicht umgesetzten 4-Nitrochlorbenzols in 300 ml Aether gelöst und mit 150 ml 2 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit Natronlauge alkalisch gestellt und ausgeäthert. Auf diese Weise wurden 6,4 g eines rötlichen Oels mit basischen Eigenschaften gewonnen. Diese Base gab ein bei 196-198° schmelzendes Hydrochlorid, das keine Depression mit authentischem Anilinhydrochlorid zeigte. Durch Einengen der ätherischen Schicht wurden 20,5 g 4-Nitrochlorbenzol, Smp. 81-84°, zurückgewonnen.

b) Ein zweiter Versuch in 2-Aethoxyäthanol (12 Std. Rückfluss) ergab nach der Aufarbeitung neben viel Ausgangsmaterial nur Anilin und etwas Benzoesäure als isolierbare Reaktionsprodukte.

Reaktion zwischen 2,4-Dinitrochlorbenzol (56) und Benzhydroxamsäure (2): 28,9 g benzhydroxamsaures Kalium wurden in 150 ml abs. Dioxan suspendiert, mit einer Lösung von 30,4 g (0,15 Mol) 2,4-Dinitrochlorbenzol in 150 ml abs. Dioxan versetzt und anschließend 12 Std. bei 95° Oelbadtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Festprodukt abgenutscht und zwecks Trennung von wenig Kaliumchlorid mit Isopropanol extrahiert. Aus dem Isopropanol konnten 14,2 g kristallines Material gewonnen werden, Smp. 241-242° Zers., keine Depression mit sym. Diphenylharnstoff (60), stimmende Analyse.

Die Dioxan-Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der halbfeste Rückstand (36,1 g) zuerst aus Alkohol/Wasser, dann aus Benzol umkristallisiert. Auf diese Weise wurden weitere 3,1 g sym. Diphenylharnstoff erhalten. Die benzolische Mutterlauge wurde eingedampft, der Rückstand (25,2 g) dreimal umkristallisiert (Alkohol, Methanol und Benzol/Cyclohexan). So wurden 7,8 g reines 2,4-Dinitrophenol (59), Smp. und Misch-Smp. 112-113°, gewonnen.

Reaktion zwischen Pikrylchlorid (57) und Benzhydroxamsäure (2): 28,9 g benzhydroxamsaures Kalium wurden in 150 ml abs. Dioxan suspendiert, mit einer Lösung von 37,2 g (0,15 Mol) Pikrylchlorid

in 150 ml abs. Dioxan versetzt und anschliessend 12 Std. bei 95° Oelbadtemperatur gerührt. Nach dem Erkalten wurde von 6,3 g Kaliumchlorid abgenutscht, die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit 200 ml Methanol ausgekocht, das nicht gelöste Produkt nach dem Kühlen abgenutscht (18,0 g) und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 13,4 g, Smp. 179-181°, keine Depression mit auf anderem Wege gewonnenem 2,4,6-Trinitro-diphenylamin (61), stimmende Analyse.

N-Hydroxyurethan (31) wurde nach Fuller und King⁵²⁾ hergestellt. Grössere Mengen (340 g) des Produktes konnten unter geringer Zersetzung im Vakuum bei 114-116°/1,8 Torr destilliert werden. Normalerweise wurde die Verbindung jedoch für die Umsetzungen roh eingesetzt. Der Grund dafür war, dass von Nicolaus et al.⁵⁵⁾ eine heftige Explosion bei der Destillation von N-Hydroxyurethan beschrieben wurde. Der von diesen Autoren beobachtete Siedepunkt betrug 115-120°/0,2 Torr. Versetzt man eine alkoholische Lösung des N-Hydroxyurethans mit der Hälfte der berechneten Menge alkoholischer Kaliumhydroxid-Lösung, so fällt wie bei der Benzhydroxamsäure eine Doppelverbindung aus einem Mol K-Salz und einem Mol freiem N-Hydroxyurethan in schön kristalliner Form aus.

$C_3H_6O_3NK \cdot C_3H_7O_3N$	Ber.	C 29,03	H 5,28%
(248,28)	Gef.	C 28,7	H 5,5 % (hygroskopisch!)
		C 28,5	H 5,4 %

N-(4-Nitro-phenoxy)-urethan (200): Eine Lösung von 63,0 g (0,4 Mol) 4-Nitrochlorbenzol in 150 ml abs. Alkohol wurde innerhalb von 10 Min. zu einer Lösung von 42,0 g (0,4 Mol) N-Hydroxyurethan und 25,5 g 88-proz. Kaliumhydroxid in 350 ml 95-proz. Alkohol zutropft. Anschliessend wurde noch 14 Std. unter Rückfluss gerührt. Man filtrierte vom ausgefallenen Kaliumchlorid ab, verdampfte das Filtrat zur Trockne und destillierte zur Entfernung des nicht umgesetzten 4-Nitrochlorbenzols mit Wasserdampf. Der Destillationsrückstand wurde nach dem Kühlen abgesaugt und aus Wasser-Alkohol 2:1 zweimal umkristallisiert. Ausbeute 20,4 g (22%) reines 4-Nitro-phenoxyurethan (200), Smp. 127-128°.

$C_9H_{10}O_5N_2$	Ber.	C 47,79	H 4,46	N 12,39%
(226,19)	Gef.	C 47,90	H 4,37	N 12,44%

N-(2-Nitro-phenoxy)-urethan (201) wurde wie (200) hergestellt. Smp. 104-105° (aus 50-proz. Alkohol).

$C_9H_{10}O_5N_2$	Ber.	C 47,79	H 4,46	N 12,39%
(226,19)	Gef.	C 47,54	H 4,29	N 12,52%

N-(2-Chlor-4-nitro-phenoxy)-urethan (202) wurde aus 1-Nitro-3,4-dichlorbenzol gleich wie (200) synthetisiert. Smp. 160-161° Zers. (aus Benzol).

$C_9H_9O_5N_2Cl$	Ber.	C 41,47	H 3,48	N 10,75%
(260,64)	Gef.	C 41,55	H 3,41	N 10,67%

N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-urethan (203): Eine Lösung von 20,2 g (0,1 Mol) 2,4-Dinitrochlorbenzol in 250 ml abs. Alkohol wurde in ca. 10 Min. zu einer Lösung von 10,5 g (0,1 Mol) N-Hydroxyurethan

und 6,4 g (0,1 Mol) 88-proz. Kaliumhydroxid in 400 ml Alkohol bei einer Innentemperatur von 6-10° zugetropft. Anschliessend wurde 30 Min. ohne weitere Kühlung gerührt, der ausgefallene orange Niederschlag abgenutscht und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute 16,2 g, Smp. 160°, Verpuffung.

$C_9H_8O_7N_3K \cdot KCl$	Ber.	C 28,16	H 2,10	Cl 9,24	K 20,37%
(383,85)	Gef.	C 28,02	H 2,15	Cl 9,25	K 20,30%

Wenn dieses Produkt mit Wasser von Kaliumchlorid befreit wurde, blieben nach dem Trocknen noch 12,6 g Kaliumsalz des N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-urethans übrig.

$C_9H_8O_7N_3K$	Ber.	C 34,96	H 2,61%
(309,23)	Gef.	C 34,90	H 2,57%

Das Kaliumsalz wurde im Mörser mit 100 ml 2 N Essigsäure zerrieben, bis die orange Farbe verschwunden war. Dann wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 10,3 g, Smp. 130-134°. Nach dem Umkristallisieren aus 75 ml Benzol wurden 7,7 g (28%) reines, hellgelbes N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-urethan (203), Smp. 139-140°, erhalten.

$C_9H_9O_7N_3$	Ber.	C 39,86	H 3,35	N 15,50%
(271,19)	Gef.	C 40,07	H 3,58	N 15,55%

Wenn man berücksichtigt, dass das gebildete Urethan-Derivat sofort unter Salzbildung ein Mol Kaliumhydroxid verbraucht und die Umsetzung statt mit 0,1 Mol mit 0,2 Mol Kaliumhydroxid vornimmt, so erhöht sich die Rohausbeute bis auf 82% d.Th. Die Ausbeute an umkristallisiertem, analysenreinem Pro-

dukt (203) beträgt 63% d.Th. Die Phenoxyurethane (204) bis (209) wurden im Prinzip nach dem gleichen Verfahren wie (203) hergestellt, wobei immer die doppelte Menge Kaliumhydroxid verwendet wurde. Bei der Synthese von N-(2-Nitro-5-chlor-phenoxy)-urethan (208) fiel das Kaliumsalz erst beim Erwärmen aus.

In der folgenden Tabelle sind die Analysenwerte der Verbindungen (204) bis (209) zusammengestellt.

Tabelle XVI

Analysenwerte der Phenoxyurethane (204) - (209)

No.	Bruttoformel	Elementaranalyse								umkristallisiert aus
		Berechnet %				Gefunden %				
		C	H	N	Cl	C	H	N	Cl	
(204)	$C_9H_9O_7N_3$ (271,18)	39,86	3,35	15,50		40,06	3,29	15,53		*)
(205)	$C_{12}H_{14}O_{10}N_4$ (374,26)	38,51	3,77	14,97		38,60	3,73	14,90		Essigsäure/Wasser
(206)	$C_{10}H_9O_5N_2F_3$ (294,20)	40,83	3,08	9,52		40,88	3,10	9,72		Alkohol/Wasser
(207)	$C_9H_8O_5N_2Cl_2$ (295,08)	36,63	2,73		24,03	36,90	2,66		24,06	Ligroin (90-98°)
(208)	$C_9H_9O_5N_2Cl$ (260,64)	41,47	3,48		13,60	41,62	3,33		13,59	Ligroin (90-98°)
(209)	$C_{10}H_9O_5N_3$ (251,20)	47,81	3,61	16,73		48,02	3,61	16,76		Toluol

*) Das ausgefallene Kalium-Salz wurde in Wasser gelöst und mit 2 N Essigsäure das Urethan in analysenreiner Form gefällt.

Um zu beweisen, dass bei der Synthese des N-(3,4-Dichlor-6-nitro-phenoxy)-urethans (207) wirklich das Chloratom in 1-Stellung reagiert hat (und nicht etwa dasjenige in 3-Stellung), wurde diese Verbindung auch durch Umsetzung von N-Hydroxyurethan mit 1,2-Dichlor-4,5-dinitrobenzol, bei dem bekanntlich⁹²⁾ die eine Nitrogruppe beweglich ist, hergestellt. Smp. 130°, keine Depression mit dem nach dem allgemeinen Verfahren gewonnenen Produkt, identische IR.-Spektren.

$C_9H_8O_5N_2Cl_2$	Ber.	C 36,63	H 2,73	N 24,03%
(295,08)	Gef.	C 36,35	H 2,54	N 24,31%

Im Falle des N-(2-Nitro-5-chlor-phenoxy)-urethans (208) wäre auch denkbar, dass das p-ständige Chloratom reagieren würde. Dass das nicht der Fall ist, wurde durch Verseifung des Urethans (208) mit wässriger Kalilauge zum 2-Nitro-5-chlorphenol bewiesen, Smp. 37-39°, Lit.⁹²⁾ Smp. 41°. Das 4-Nitro-5-chlorphenol schmilzt erst bei 121-122°⁹³⁾.

Das N-(2,4,6-Trinitro-phenoxy)-urethan (210) konnte nicht nach dem allgemeinen Verfahren gewonnen werden. In alkoholischer Lösung entstand nur Pikrinsäure. In Benzollösung verlief die Umsetzung dagegen glatt:

10,6 g (0,22 Mol) 50-proz. Natriumhydrid wurden in 200 ml abs. Benzol suspendiert und diese Suspension in ca. 10 Min. mit einer Lösung von 10,5 g (0,1 Mol) wasserfreiem N-Hydroxyurethan in 75 ml abs. Benzol bei 27-30° versetzt. Anschliessend

wurden 24,8 g (0,1 Mol) Pikrylchlorid in 200 ml abs. Benzol in ca. 30 Min. bei 5-9° zugetropft. Man rührte noch 15 Min. bei 5-10°, nutschte das ausgefallene Natriumsalz ab, wusch mit Benzol und gab den Rückstand portionenweise unter Rühren zu 500 ml 2 N Essigsäure. Das ausgefallene Urethan (210) wurde isoliert. Ausbeute 13,5 g, Smp. 137-140°. Nach dem Umkristallisieren aus 50 ml Benzol wurden 9,4 g (30%) reines N-(2,4,6-Trinitro-phenoxy)-urethan (210), Smp. 142-143°, erhalten.

$C_9H_8O_9N_4$	Ber.	C 34,19	H 2,55	N 17,72%
(316,19)	Gef.	C 34,37	H 2,51	N 17,67%

N-(Carbäthoxy)-O-[3-chlor-pyridazyl-(6)]-hydroxylamin (211)

wurde aus 3,6-Dichlorpyridazin⁹⁴⁾ und N-Hydroxyurethan nach der für (203) beschriebenen Methode gewonnen. Das zuerst ausgefallene Kaliumsalz war in diesem Falle leicht wasserlöslich. Die gewünschte Verbindung (211) konnte aus der wässerigen Lösung mit 2 N Essigsäure in analysenreinem Zustand gefällt werden, Smp. 113-114°

$C_7H_8O_3N_3Cl$	Ber.	C 38,63	H 3,71	N 19,31%
(217,62)	Gef.	C 38,69	H 3,67	N 19,28%

Die Aufarbeitung der alkoholischen Mutterlauge lieferte weiteres Material.

2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-benzoxazol (212): 37,9 g (0,246 Mol) 2-Chlorbenzoxazol wurden in 20 Min. bei 27-30° zu einer Lösung von 25,9 g (0,246 Mol) N-Hydroxyurethan und 15,7 g 88-proz. Kaliumhydroxid in 250 ml Alkohol zugetropft. Man rührte

das Reaktionsgemisch anschliessend 45 Min. bei Zimmertemperatur weiter, nutschte das Festprodukt ab, wusch mit Alkohol, löste es in 300 ml Wasser und fällte das 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-benzoxazol (212) dann mit 200 ml 2 N Essigsäure aus. Ausbeute 11,5 g (21% d.Th.), Smp. 81° Zers.

$C_{10}H_{10}O_4N_2$	Ber.	C 54,05	H 4,54	N 12,61%
(222,20)	Gef.	C 53,75	H 4,48	N 12,61%

2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-benzthiazol (213) wurde wie (212) hergestellt. Smp. 96-97°.

$C_{10}H_{10}O_3N_2S$	Ber.	C 50,41	H 4,23	N 11,76%
(238,27)	Gef.	C 50,19	H 4,30	N 11,85%

2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-6-nitro-benzthiazol (214): 19,6 g (0,0912 Mol) 2-Chlor-6-nitro-benzthiazol⁹⁵⁾ wurden in einem Gemisch von 100 ml Dioxan und 130 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung innerhalb von 7 Min. bei 23-28° zu einer Lösung von 9,6 g (0,091 Mol) N-Hydroxyurethan und 11,8 g Kaliumhydroxid in 150 ml Alkohol, 150 ml Dioxan und 150 ml Dimethylformamid getropft. Anschliessend wurde 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, von ausgefallenem Kaliumchlorid filtriert und das Filtrat in 3 lt 1 N Essigsäure gegossen. Das ausgefallene, hellgelbe Produkt wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 19,3 g, Smp. sehr unscharf 127-175°. Es wurde fein zerrieben, mit 350 ml 1 N Natriumbicarbonat 2 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, abgenutscht und das Filtrat vorsichtig mit einer Lösung von 25 ml Eisessig in

80 ml Wasser angesäuert, wobei das 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-6-nitro-benzthiazol (214) ausfiel. Ausbeute 5,1 g, Smp. 134-135° Zers., wurde bei 136° wieder fest und schmolz endgültig sehr unscharf um 200°.

$C_{10}H_9O_5N_3S$	Ber.	C 42,40	H 3,20	N 14,84%
(283,27)	Gef.	C 42,64	H 3,18	N 14,70%

2,3-Di-[N-carbäthoxy-(amino-oxy)]-chinoxalin (215): 19,9 g (0,1 Mol) 2,3-Dichlor-chinoxalin wurden in 400 ml abs. Alkohol, welcher 1 ml konz. Ammoniak enthielt, gelöst, in 30 Min. bei 20-25° zu einer Lösung von 10,5 g (0,1 Mol) N-Hydroxyurethan und 12,8 g 88-proz. Kaliumhydroxid in 400 ml Alkohol zugetropft, 45 Min. bei Zimmertemperatur gerührt, der entstandene Niederschlag abgenutscht, mit Alkohol gewaschen, das Festprodukt in 200 ml Wasser gelöst, filtriert und das Filtrat mit 100 ml 2 N Essigsäure angesäuert. Das auskristallisierte 2,3-Di-[N-carbäthoxy-(amino-oxy)]-chinoxalin (215) wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 5,8 g, Smp. 176° Zers.

$C_{14}H_{16}O_6N_4$	Ber.	C 50,00	H 4,80	N 16,66%
(336,30)	Gef.	C 49,82	H 4,71	N 16,36%

2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-5-nitro-pyridin (216): 25,8 g (0,15 Mol) 2-Chlor-5-nitropyridin, in 400 ml warmem abs. Alkohol gelöst, wurden portionenweise bei 30-40° zu einer Lösung von 15,8 g (0,15 Mol) N-Hydroxyurethan und 9,7 g Kaliumhydroxid (88-proz.) in 220 ml Alkohol zugegeben (Dauer 8 Min.). An-

schliessend wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt, von ausgefallenem Kaliumchlorid abfiltriert, das Filtrat mit 15 ml Eisessig versetzt und zur Trockne eingedampft. Der halbfeste Rückstand wurde mit Wasser zerrieben, abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 27,9 g, Smp. 62-72°. Es wurde zuerst aus Di-isopropyläther, dann aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute 14,6 g (43%) 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-5-nitro-pyridin (216), Smp. 74-75°.

$C_8H_9O_5N_3$	Ber.	C 42,29	H 3,99	N 18,50%
(227,18)	Gef.	C 42,48	H 4,08	N 18,67%

2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-pyridin-N-oxid (217): Eine Lösung von 25,9 g (0,2 Mol) 2-Chlor-pyridin-N-oxid⁹⁶) in 100 ml abs. Alkohol wurde in 25 Min. bei 20-25° zu einer Lösung von 21,0 g (0,2 Mol) N-Hydroxyurethan und 12,7 g 88-proz. Kaliumhydroxid in 400 ml Alkohol zugetropft und das Reaktionsgemisch anschliessend über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wurde das ausgefallene Kaliumchlorid abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der zum Teil kristalline Rückstand wurde mit 25 ml Wasser versetzt, in Eis gekühlt, abgenutscht und mit wenig Wasser gewaschen. Ausbeute 9,0 g (23%) 2-[N-Carbäthoxy-(amino-oxy)]-pyridin-N-oxid (217), Smp. 86° Zers. (explodierte dabei mit einem Knall).

$C_8H_{10}O_4N_2$	Ber.	O 32,29	N 14,14%
(198,18)	Gef.	O 32,43	N 14,04%

Die CH-Analyse konnte wegen der explosiven Natur der Substanz nicht gemacht werden.

Negative Spaltungsversuche mit N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-urethan (203):

a) 6,1 g N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-urethan (203) wurden mit einer Lösung von 5,1 g Kaliumhydroxid in 35 ml Wasser 4 Std. unter Rückfluss gekocht, deutlicher Ammoniakgeruch. Nach dem Abkühlen wurde der kristalline Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen, dann durch Erwärmen in 50 ml Wasser gelöst, mit 2 N Salzsäure kongosauer gestellt und das ausgefallene 2,4-Dinitrophenol abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 1,2 g, Smp. 111-113^o, keine Depression mit einem authentischen Muster.

Die wässrige Mutterlauge wurde ebenfalls mit Salzsäure kongosauer gestellt, wobei ein schmutzigbrauner Niederschlag ausfiel. Ausbeute 1,4 g, Smp. 195-210^o Zers. Das Produkt enthält noch 2,4-Dinitrophenol, das beim Trocknen im Vakuum teilweise sublimiert. Ein Anhaltspunkt für die Bildung des gesuchten Hydroxylamins war nicht vorhanden.

b) 5,0 g (203) wurden mit 50 ml 2 N Natronlauge 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Festprodukt (1,3 g) abgenutscht, mit Wasser gewaschen und aus 25 ml 2 N Essigsäure umkristallisiert. Ausbeute 0,46 g, Smp. 112-113^o, keine Depression mit 2,4-Dinitrophenol.

c) 5,0 g (203) und 25 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Anfangs entwickelten sich rotbraune Dämpfe (Br₂!), die später offenbar unter Bromierung des entstehenden Phenols verschwanden. Beim Abkühlen fiel ein kristallines Produkt aus. Es wurde abgenutscht, mit Wasser gewa-

schen und aus 100 ml 50-proz. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 3,1 g, Smp. 118-120°, keine Depression mit authentischem 6-Brom-2,4-dinitrophenol, stimmende Analyse.

d) 6,1 g (203) und 50 ml 6-proz. alkoholische Salzsäure wurden 1 Std. unter Rückfluss gekocht und die klare Lösung im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Ausbeute 5,9 g, Smp. 125-133°, keine Depression mit dem Ausgangsmaterial.

e) 4,0 g (203), 20 ml Trifluoressigsäure und 1 ml Wasser wurden 6 Std. unter Rückfluss gekocht, noch heiss mit 25 ml Wasser verdünnt, in Eis gekühlt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,6 g, Smp. 138-140°, keine Depression mit dem Ausgangsmaterial.

f) 3,5 g (203), 20 ml Eisessig und 1 ml konz. Salzsäure wurden 4 Std. unter Rückfluss gekocht, noch heiss mit 30 ml Wasser versetzt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 2,4 g, Smp. 136-138°, keine Depression mit dem Ausgangsmaterial. Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft. Ausbeute 0,56 g halbfestes Material, Smp. (auf Ton getrocknet) 100-108°, keine Depression mit 2,4-Dinitrophenol.

N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-phtalimid (218): Zu einer Lösung von 10,2 g (0,05 Mol) 2,4-Dinitrochlorbenzol und 8,2 g Phtaloxim⁹⁷⁾ in 150 ml Dimethylformamid wurde bei 65° während 1 Std. eine Lösung von 3,2 g (0,05 Mol) 88-proz. Kaliumhydroxid in 11 ml

Methanol zugetropft. Man kühlte auf Zimmertemperatur, verdünnte mit 500 ml Wasser und nutschte nach einigem Stehen das ausgefallene Produkt ab. Ausbeute 11,2 g, Smp. 135-150°. Es wurde aus 25 ml Aceton nach Zugabe von 250 ml Methanol kristallin erhalten. Ausbeute 3,9 g (24%) N-(2,4-Dinitro-phenoxy)-phthalimid (218), Smp. 185-187°.

$C_{14}H_7O_7N_3$	Ber.	C 51,07	H 2,14	N 12,76%
(329,22)	Gef.	C 50,97	H 2,32	N 12,79%

N-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenoxy)-phthalimid (219): Zu einer Suspension von 5,1 g (0,11 Mol) 50-proz. Natriumhydrid in 50 ml abs. Dimethylformamid wurden in 45 Min. bei 35-45° 16,3 g (0,1 Mol) Phtaloxim in 100 ml abs. Dimethylformamid unter kräftigem Rühren zugetropft. Das dunkelrote Phtaloximnatrium fiel dabei aus. Anschliessend liess man 22,6 g (0,1 Mol) 3-Nitro-4-chlor-benzotrifluorid in 50 ml abs. Dimethylformamid bei 40-50° in 30 Min. zutropfen und das Reaktionsgemisch darauf 3 Std. bei 90° Aussentemperatur rühren. Die Farbe schlug dabei in gelb um. Am folgenden Morgen wurde durch Celit filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Ausbeute 41,6 g noch Lösungsmittel enthaltendes, rohes (219), Smp. 162-167°. Es wurde zuerst aus Benzol und dann aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 10,1 g (29%) N-(2-Nitro-4-trifluormethyl-phenoxy)-phthalimid (219), Smp. 171-172°, kleine farblose Nadeln.

$C_{15}H_7O_5N_2F_3$	Ber.	C 51,15	H 2,00	N 7,95%
(352,22)	Gef.	C 51,02	H 2,11	N 7,92%

Spaltung von (218) mit Hydrazinhydrat: 3,9 g (218) wurden in 30 ml Dimethylformamid gelöst, auf 70° aufgeheizt und mit 2,4 ml Hydrazinhydrat versetzt. Die Mischung erwärmte sich auf 100° und wurde dunkel. Nach 4-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde das ausgefallene Derivat der Phtalsäure (1,2 g) abgenutscht und die Mutterlauge im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 25 ml Wasser zerrieben, filtriert und mit 2 N Essigsäure angesäuert. Hierbei fiel 0,96 g 2,4-Dinitrophenol, Smp. 108-110°, aus. Es zeigte keine Depression mit reinem 2,4-Dinitrophenol.

O-(2,4-Dinitro-phenyl)-acethydroximsäure-äthylester (220):

60,9 g (0,3 Mol) 2,4-Dinitrochlorbenzol in 750 ml abs. Alkohol wurden in 30 Min. bei 5-10° zu einer Lösung von 30,9 g Acethydroximsäure-äthylester⁹⁸⁾ und 19,1 g 88-proz. Kaliumhydroxid in 400 ml Alkohol zugetropft. Man rührte 45 Min. unter gelegentlichem Kühlen (Temp. < 10°), nutschte ab und wusch zuerst mit Alkohol, dann mit Wasser. Ausbeute 66,7 g (83% d.Th.) (220), Smp. 110-112°. Durch Umlösen aus 400 ml Alkohol wurden 62,5 g (77%) reines O-(2,4-Dinitro-phenyl)-acethydroximsäure-äthylester (220), Smp. 111-112°, erhalten.

$C_{10}H_{11}O_6N_3$	Ber.	C 44,61	H 4,12	N 15,61%
(269,21)	Gef.	C 44,85	H 4,40	N 15,84%

Spaltung von (220) mit Salzsäure: 6,7 g (0,025 Mol) (220) wurden in 60 ml abs. Dioxan gelöst, die Lösung mit 0,45 ml (0,025

Mol) Wasser und 10,5 ml 2,38 N alkoholischer Salzsäure versetzt. Man liess das Reaktionsgemisch 18 Std. bei Zimmertemperatur stehen, filtrierte vom gebildeten Ammoniumchlorid (0,65 g, 0,012 Mol) ab, versetzte die Mutterlauge mit 3 ml konz. Ammoniak, verdampfte zur Trockne und zerrieb den festen Rückstand mit 30 ml 2 N Essigsäure, nutschte ab und wusch mit Wasser. Ausbeute 4,7 g dunkles, bei 81-87° schmelzendes Produkt. Das IR.-Spektrum dieses Produktes weist alle Banden des 2,4-Dinitrophenols und ausserdem charakteristische Banden von (220) auf. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig-Wasser wurden 1,2 g fast reines (220) regeneriert, Smp. 110-111°, Misch-Smp. keine Depression.

O-[5-Nitro-pyridyl-(2)]-acethydroximsäure-äthylester (221)

wurde aus 5-Nitro-2-chlor-pyridin gleich wie (220) hergestellt. Smp. 102°.

$C_9H_{11}O_4N_2$	Ber.	C 48,00	H 4,92	N 18,66%
(225,20)	Gef.	C 48,01	H 4,92	N 18,64%

N-(p-Methoxy-benzyl-oxy)-urethan (66) (Trennung mit 2 N NaOH/
Aether)

288,6 g (1,84 Mol) frisch hergestelltes, rohes p-Methoxy-benzylchlorid ⁸⁵⁾ in 300 ml abs. Alkohol wurden innerhalb von 30 Min. bei 25-33° zu einer Lösung von 194,5 g (1,84 Mol) N-Hydroxy-urethan ⁵²⁾ und 114 g 90-proz. Kaliumhydroxid getropft. Anschliessend liess man das Reaktionsgemisch während 1 Std. bei 50° Oelbadtemperatur rühren, kochte dann 5 Std. unter Rückfluss, liess über Nacht stehen, filtrierte vom ausgefallenen Kaliumchlorid ab, dampfte das Filtrat ein, schüttelte den Rückstand mit 1200 ml 2 N Natronlauge und 500 ml Aether aus, trennte die wässrige Lösung ab, stellte mit 500 ml Salzsäure 1:1 kongosauer, nahm die abgeschiedene Verbindung (66) in Chloroform auf und destillierte im Hochvakuum.

Ausbeute: 161,6 g (39%) reines N-(p-Methoxy-benzyl-oxy)-urethan (66) vom Sdp. 150-152°/0,05 Torr und Smp. 41-42°.

$C_{11}H_{15}O_4N$ (225,24)	Ber.	C 58,65	H 6,71	N 6,22 %
	Gef.	" 58,88	" 6,95	" 6,38 %

N-(p-Chlor-phenyl-äthoxy)-urethan (71) (Tosylat-Methode)

76,1 g (0,245 Mol) O-Tosyl-(p-chlor-phenyläthylalkohol) ⁸⁶⁾ wurden zu einer Lösung von 25,8 g (0,245 Mol) N-Hydroxyurethan und 15,2 g 90-proz. Kaliumhydroxid in 700 ml 95-proz. Alkohol gegeben. Man kochte das Reaktionsgemisch 5 Std. unter Rückfluss, liess über Nacht stehen, filtrierte vom ausgefallenen p-Toluolsulfonsauren Kalium ab, dampfte das Filtrat ein, versetzte den Rückstand mit 250 ml Wasser und nahm das ölige Produkt (71) in Chloroform auf. Ausbeute: 53,4 g.

Es wurde im Hochvakuum destilliert und die bei 150-164°/0,01 Torr siedende Fraktion (27,7 g) nochmals destilliert.

Ausbeute: 15,3 g (26%) reines N-(p-Chlor-phenyl-äthoxy)-urethan (71) vom Sdp. 150-152°/0,01 Torr.

$C_{11}H_{14}O_3NCl$	Ber.	C 54,22	H 5,79	N 5,75	Cl 14,55 %
(243,70)	Gef.	" 54,46	" 5,90	" 5,62	" 14,52 %

N-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthoxy)-urethan (74) und O,N-Bis-(2,4-dichlor-phenoxy-äthyl)-N-carbäthoxy-hydroxylamin (85)
(Trennung durch Kristallisation und mit Hilfe von Chromatographie)

222,6 g (0,825 Mol) 2,4-Dichlorphenoxyäthylbromid ⁸⁷⁾(64) wurden auf einmal mit einer Lösung von 86,6 g (0,825 Mol) N-Hydroxyurethan und 51 g 90-proz. Kaliumhydroxid in 900 ml Alkohol vermischt. Man kochte die Lösung anschliessend 5 Std. unter Rückfluss, liess über Nacht stehen, filtrierte von dem ausgefallenen Kaliumbromid ab und dampfte die Mutterlauge im Vakuum ein. Der trübe Rückstand wurde in 1500 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung nochmals von wenig KBr filtriert und eingedampft. Man erhielt so 221,8 g klares, gelbliches Öl. Ein Versuch, dieses auf dem Rotationsverdampfer zu destillieren, musste wegen beginnender Zersetzung unterbrochen werden, nachdem 42,1 g Destillat vom Sdp. 100-160° (Badtemp.)/0,5 Torr erhalten worden waren. Den noch warmen Destillationsrückstand schüttelte man mit 500 ml Cyclohexan und nutschte das kristallin ausfallende N-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthoxy)-urethan (74) ab. Ausbeute: 99,5 g, Smp. 67-68°.

$C_{11}H_{13}O_4NCl_2$	Ber.	C 44,92	H 4,46	Cl 24,11 %
(294,13)	Gef.	" 45,01	" 4,38	" 24,32 %

Die Cyclohexanmutterlauge wurde eingedampft und der ölige Rückstand (69,2 g) an der 15-fachen Menge neutralem Aluminiumoxid (Aktivität I nach Brockmann) chromatographiert. Es wurde mit Benzol eluiert. Die langsam kristallin werdenden Hauptfraktionen wurden vereinigt und durch Zerreiben mit Cyclohexan von noch anhaftenden öligen Verunreinigungen befreit. Man erhielt so reines O,N-Bis-(2,4-dichlor-phenoxy-äthyl)-N-carbäthoxy-hydroxylamin (85) vom Smp. 64-65°, Ausbeute 23,6 g (12%).

$C_{19}H_{19}O_5NCl_4$	Ber.	C 47,23	H 3,96	Cl 29,35 %
(483,18)	Gef.	" 47,23	" 3,84	" 29,14 %

Man eluierte weiter mit einem Gemisch von Benzol und abs. Alkohol (40:1) und behandelte die anfallenden Hauptfraktionen wie oben beschrieben. Es wurden so weitere 7,3 g (74) vom Smp. 66-67° gewonnen; keine Smp.-Depression mit dem direkt aus Cyclohexan auskristallisierten (74); identische IR.-Spektren; Gesamtausbeute an (74) 106,8 g (44%).

N-(o-Methoxy-phenoxy-äthoxy)-urethan (75) (Trennung mit 2 N NaOH/H₂O)

65,2 g (0,283 Mol) o-Methoxy-phenoxyäthylbromid in 200 ml abs. Alkohol wurden auf einmal zu einer Lösung von 29,7 g (0,283 Mol) N-Hydroxyurethan und 17,5 g 90-proz. Kaliumhydroxid in 500 ml Alkohol gegeben und das Reaktionsgemisch anschliessend

5 Std. unter Rückfluss gerührt. Man filtrierte von dem ausgefallenen Kaliumbromid ab, dampfte die Mutterlauge im Vakuum ein und schüttelte sie dann kräftig mit 300 ml 2 N Natronlauge. Die wässrige Schicht wurde von dem öligen Teil getrennt, zur Klärung noch durch Celit filtriert und mit 350 ml 2 N Salzsäure angesäuert. Die abgeschiedene ölige Verbindung (75) kristallisierte beim Anreiben. Sie wurde abgenutscht und aus 200 ml Cyclohexan + 40 ml Benzol umkristallisiert. Ausbeute 21,5 g (30%) N-(o-Methoxy-phenoxy-äthoxy)-urethan (75) vom Smp. 81-82°.

$C_{12}H_{17}O_5N$	Ber.	C 56,46	H 6,71	N 5,49 %
(255,26)	Gef.	" 56,40	" 6,68	" 5,51 %

N-(p-tert. Butyl-phenoxy-äthoxy)-urethan (77) und O,N-Bis-(p-tert. butyl-phenoxy-äthyl)-N-carbäthoxy-hydroxylamin (84)

(Trennung durch Destillation)

116,1 g (0,452 Mol) p-tert. Butyl-phenoxyäthylbromid, 47,5 g (0,452 Mol) N-Hydroxy-urethan und 27,8 g 90-proz. Kaliumhydroxid in 1200 ml Alkohol wurden 1 Std. bei einer Oelbadtemperatur von 50° und anschliessend 5 Std. unter Rückfluss gerührt und von dem ausgefallenen Kaliumbromid abfiltriert. Man dampfte die Mutterlauge ein, schüttelte den Rückstand, welcher noch durch abgeschiedenes Kaliumbromid getrübt war, mit 500 ml Essigester und filtrierte. Dann dampfte man weiter ein und destillierte im Hochvakuum mit einem Hickmann-Aufsatz. Die bei 152-162°/0,06 Torr siedende Fraktion kristallisierte beim Erkalten. Sie wurde im Mörser mit Cyclohexan zerrieben und so von öligen Anteilen befreit. Das gewonnene N-(p-tert.-

Butyl-phenoxy-äthoxy)-urethan (77) schmilzt bei 72-73°, Ausbeute 49,5 g (39%).

$C_{15}H_{23}O_4N$	Ber.	C 64,03	H 8,24	N 4,98 %
(281,34)	Gef.	" 64,24	" 8,43	" 4,90 %

Die bei 162-199°/0,06-0,02 Torr siedende Fraktion wurde redestilliert, und es wurden 16,1 g (16%) O,N-Bis-(p-tert.butylphenoxy-äthyl-)-N-carbäthoxy-hydroxylamin (84) vom Sdp. 168-176°/0,015 Torr erhalten. Die Verbindung erstarrte und wies dann einen Smp. 45-47° auf.

$C_{27}H_{39}O_5N$	Ber.	C 70,86	H 8,59	N 3,06 %
(457,59)	Gef.	" 70,82	" 8,54	" 3,08 %

Das benötigte p-tert.Butyl-phenoxyäthylbromid wurde durch 12-stündiges Kochen einer alkoholischen Lösung von je 1 Mol p-tert.Butylphenol und Aethylenbromid mit 1 Mol Natriumalkoholat als Kondensationsmittel hergestellt; Sdp. 96-97°/0,015 Torr.

3,5-Di-trifluormethyl-phenoxyäthylbromid wurde analog hergestellt; Sdp. 112-114°/13 Torr.

N-(p-Chlor-thiophenoxy-äthoxy)-urethan (80)

Zu einer Suspension von 27,6 g (0,575 Mol) 50-proz. Natriumhydrid in 700 ml abs. Dimethylformamid wurden innerhalb von 30 Min. bei 15-25° 52,5 g (0,50 Mol) wasserfreies N-Hydroxyurethan in 100 ml abs. Dimethylformamid getropft. Anschließend wurden 125,8 g (0,50 Mol) p-Chlorthiophenoxyäthylbromid, gelöst in 200 ml abs. Dimethylformamid, innert 30 Min. bei

ca. 30° zugegeben (keine Erwärmung), das Reaktionsgemisch zuerst 1 Std. bei 50°, dann 5 Std. bei 80° Aussentemperatur gerührt und über Nacht stehen gelassen. Man filtrierte durch Celit, dampfte das Filtrat im Hochvakuum auf dem Rotationsverdampfer ein, versetzte den noch trüben Rückstand mit 500 ml Chloroform, filtrierte, dampfte nochmals ein und destillierte dann zuerst bei 12 Torr, dann im Hochvakuum. Die bei 122-210°/0,08 Torr siedende Fraktion (18,2 g) erstarrte teilweise beim Abkühlen. Sie wurde aus 30 ml Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute 6,9 g (4%) reines N-(p-Chlor-thiophenoxy-äthyl-oxy)-urethan (80) vom Smp. 59-60°.

$C_{11}H_{14}O_3NClS$	Ber.	C 47,91	H 5,12	Cl 12,86 %
(275,75)	Gef.	" 47,70	" 5,14	" 12,86 %

Protonenresonanzspektrum: $\delta = 7,56/b$ (1, >NH); $\delta = 7,32/s$ (4, arom. H); $\delta = 4,23/q$ (2, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); $\delta = \text{ca. } 4,06/m$ (2, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$); $\delta = \text{ca. } 3,17/m$ (2, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$); $\delta = 1,28/t$ (3, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Die Analysenwerte der weiteren Oxyurethan-Derivate sind in Tabelle VIII zusammengestellt.

Tabelle VIII

Analysenwerte der Oxyurethan-Derivate

No.	Formel (M.G.)	Elementaranalyse in %			
		C	H	N	Cl
(65)	$C_{11}H_{15}O_4N$ (225,24)	Ber. 58,65 Gef. 58,85	6,71 6,45	6,22 6,25	
(67)	$C_{13}H_{19}O_6N$ (285,29)	Ber. 54,73 Gef. 54,85	6,71 6,45	4,91 5,16	
(68)	$C_{13}H_{19}O_3N$ (237,29)	Ber. 65,80 Gef. 66,17	8,07 8,12	5,90 6,02	
(69)	$C_{12}H_{17}O_3N$ (223,26)	Ber. 64,55 Gef. 64,65	7,68 7,37	6,27 6,06	
(70)	$C_{11}H_{15}O_3N$ (209,24)	Ber. 63,14 Gef. 63,45	7,23 7,33	6,69 6,72	
(72)	$C_{11}H_{15}O_4N$ (225,24)	Ber. 58,65 Gef. 58,92	6,71 6,74	6,22 6,48	
(73)	$C_{11}H_{14}O_4NCl$ (259,70)	Ber. 50,87 Gef. 50,57	5,43 5,18		13,65 13,72
(76)	$C_{13}H_{13}O_4NF_6$ (361,24)	Ber. 43,22 Gef. 43,43	3,63 3,40	3,88 3,64	
(78)	$C_{19}H_{31}O_4N$ (337,45)	Ber. 67,62 Gef. 67,84	9,26 9,27	4,15 4,06	
(79)	$C_{15}H_{23}O_4N$ (281,34)	Ber. 64,03 Gef. 64,11	8,24 8,23	4,98 4,57	
(81)	$C_9H_{18}O_4N_2$ (218,25)	Ber. 49,53 Gef. 49,38	8,31 8,49	12,84 12,66	
(82)	$C_{15}H_{29}O_5N_3$ (331,41)	Ber. 54,36 Gef. 54,39	8,82 8,88	12,68 12,33	
(83)	$C_{23}H_{31}O_3N$ (369,49)	Ber. 74,76 Gef. 74,97	8,46 8,50	3,79 3,97	

O-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-hydroxylamin (88)

(Verseifung eines Aralkyloxyurethanes)

24,9 g (0,0875 Mol) N-(3,4,5-Trimethoxy-benzyl-oxy)-urethan (67) wurden mit einer Lösung von 20 g Kaliumhydroxid in 20 ml Wasser und 20 ml Alkohol 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Zugabe von 200 ml Wasser nahm man das abgeschiedene Öl in Chloroform auf und destillierte das Chloroform ab. Es blieben 18,8 g hellgelbes Öl zurück. Dieses wurde in 250 ml Essig-ester gelöst und mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure versetzt, wobei das Hydrochlorid des O-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-hydroxylamins ausfiel. Ausbeute 17,2 g (79%), Smp. 184° Zers. Wird das Hydrochlorid in Wasser gelöst und vorsichtig mit 2 N Natronlauge alkalisch gestellt, so fällt die freie Base (88) in kristalliner Form aus, Smp. 59-60°.

$C_{10}H_{15}O_4N$	Ber.	C 56,32	H 7,09	N 6,57 %
(213,23)	Gef.	" 56,20	" 7,00	" 6,55 %

O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin (99) und O,N-Bis-(2,4-dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin (109)

(Direkte Synthese aus einem Aralkylbromid ohne Isolierung der Zwischenstufen)

310,5 g (1,15 Mol) 2,4-Dichlorphenoxyäthylbromid (64) wurden auf einmal zu einer Lösung von 121,0 g (1,15 Mol) N-Hydroxyurethan und 71 g 90-proz. Kaliumhydroxid in 2300 ml Alkohol zugegeben. Das Reaktionsgemisch rührte man anschliessend 1 Std. bei Zimmertemperatur, dann 1 Std. bei 50° und schliesslich noch 5 Std. unter Rückfluss. Nach dem Erkalten filtrierte man

von ausgefallenem Kaliumbromid ab, dampfte die Mutterlauge ein, versetzte den Rückstand mit einer Lösung von 258 g Kaliumhydroxid in 260 ml Wasser und 260 ml Alkohol und kochte ihn 4 Std. unter Rückfluss. Zur Aufarbeitung wurde mit 800 ml Wasser verdünnt und das ölige Reaktionsprodukt in Chloroform aufgenommen. Die Chloroform-Auszüge wurden mit 750 ml 2 N Salzsäure kräftig geschüttelt, wobei das Hydrochlorid als dichte Kristallisation ausfiel. Es wurde abgenutscht, in 500 ml Wasser suspendiert, mit 100 ml 10 N Natronlauge alkalisch gestellt und die abgeschiedene Base in Chloroform aufgenommen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Chloroforms wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Ausbeute 87,6 g O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin (99) vom Sdp. 117-122°/0,05 Torr.

$C_8H_9O_2NCl_2$	Ber.	C 43,26	H 4,09	N 6,31 %
(222,07)	Gef.	" 43,09	" 4,06	" 6,21 %

Aus der von der Chloroform-Lösung abgetrennten salzsauren Mutterlauge konnten nach Versetzen mit 250 ml 10 N Natronlauge weitere 35,7 g reines (99) vom Sdp. 117-120°/0,08 Torr gewonnen werden (stimmende Analyse). Gesamtausbeute 123,3 g (48%).

Die Chloroform-Lösung wurde getrocknet und eingedampft, der halbfeste Rückstand mit dem kristallisierten Rückstand (9,6 g) aus der ersten Destillation vereinigt, im Mörser mit Cyclohexan zerrieben, abgenutscht und das Festprodukt zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert. Das so erhaltene O,N-Bis-(2,4-dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin (109) schmilzt bei

84-85°.

$C_{16}H_{15}O_3NCl_4$	Ber.	C 46,74	H 3,68	Cl 34,50 %
(411,13)	Gef.	" 46,93	" 3,71	" 34,62 %

Protonenresonanzspektrum: $\delta = 6,74$ bis $7,36/m$ (6, arom. H);
 $\delta = 7,02/b$ (1, $>NH$); $\delta = 4,20/s$ (4, $-OCH_2CH_2O-$); $\delta = ca. 4,20/m$
 (2, $-OCH_2-$); $\delta = ca. 3,40/m$ (2, $-NCH_2-$).

O-(N-Morpholino-äthyl)-hydroxylamin (105) und O,N-Bis-(N-morpholino-äthyl)-hydroxylamin (113)

186 g (1 Mol) Morpholino-äthylchlorid-hydrochlorid wurden auf einmal zu einer Lösung von 105 g (1 Mol) N-Hydroxyurethan und 129 g 90-proz. Kaliumhydroxid in 2600 ml Alkohol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend 1 Std. bei 50°, dann 5 Std. unter Rückfluss gerührt und über Nacht stehen gelassen. Man filtrierte vom ausgeschiedenen Kaliumchlorid ab, dampfte die Mutterlauge ein, versetzte den Rückstand mit 400 ml 10 N Natronlauge und kochte ihn 3 Std. unter Rückfluss. Nach dem Erkalten wurde die Oelschicht in Aether aufgenommen und zuerst bei 12 Torr, dann im Hochvakuum destilliert. Die bei 115-118°/12 Torr siedende Fraktion, 65,0 g (45%), besteht aus O-(N-Morpholino-äthyl)-hydroxylamin (105), dessen Dihydrochlorid bei 180-181° (Zers.) schmilzt.

$C_6H_{16}O_2N_2Cl_2$	Ber.	C 32,89	H 7,36	N 12,79	Cl 34,36 %
(219,11)	Gef.	" 32,59	" 7,23	" 12,86	" 34,21 %

Die bei 124-130°/0,01 Torr siedende Fraktion liefert reines O,N-Bis-(N-morpholino-äthyl)-hydroxylamin (113). Ausbeute

40,4 g (31%).

$C_{12}H_{25}O_3N_3$	Ber.	C 55,57	H 9,72	N 16,20 %
(259,35)	Gef.	" 55,66	" 9,71	" 16,26 %

Protonenresonanzspektrum: $\delta = 5,70/b$ (1, $>NH$); $\delta = 3,62$ bis $3,92/m$ (10, $-OCH_2-$); $\delta = 2,36$ bis $3,12/m$ (14, $>NCH_2$).

Das Dihydrochlorid der Verbindung (113) schmilzt bei $178-179^\circ$.

Die anderen in den Tabellen II, IIIa und IIIb charakterisierten O-substituierten und O,N-disubstituierten Hydroxylamine wurden analog gewonnen. Ihre Analysenwerte sind in Tabelle IX zusammengestellt. In den meisten Fällen wurden die freien Basen analysiert, bisweilen aber ihr Hydrochlorid.

Tabelle IX

Analysenwerte der O-substituierten und O,N-disubstituierten Hydroxylamine

No.	Formel (M.G.)	Elementaranalyse in %				Base = B Hydrochl. = HCl
		C	H	N	Cl	
(86)	$C_8H_{11}O_2N$ (153,18)	Ber. 62,72 Gef. 62,43	7,24 7,15	9,14 9,01		B
(87)	$C_8H_{12}O_2NCl$ (189,64)	Ber. 50,66 Gef. 50,57	6,38 6,32		18,70 18,62	HCl
(89)	$C_7H_9ONCl_2$ (194,06)	Ber. 43,32 Gef. 43,58	4,67 4,74		36,54 36,34	HCl
(90)	$C_{10}H_{15}ON$ (165,23)	Ber. 72,69 Gef. 72,84	9,15 9,27	8,48 8,59		B
(91)	$C_9H_{14}ONCl$ (187,67)	Ber. 57,60 Gef. 57,57	7,52 7,58		18,89 18,69	HCl
(92)	$C_8H_{11}ON$ (137,18)	Ber. 70,04 Gef. 70,26	8,08 7,95	10,21 9,91		B
(93)	$C_8H_{10}ONCl$ (171,63)	Ber. 55,98 Gef. 56,11	5,87 5,95		20,66 20,40	B
(94)	$C_{11}H_{17}O_4N$ (227,25)	Ber. 58,13 Gef. 58,21	7,54 7,76	6,16 6,10		B
(95)	$C_9H_{14}ONCl$ (187,67)	Ber. 57,60 Gef. 57,38	7,52 7,55			HCl
(96)	$C_8H_{11}O_2NCl_2$ (224,09)	Ber. 42,88 Gef. 43,02	4,95 4,89		31,65 31,56	HCl
(97)	$C_8H_{11}O_2NCl_2$ (224,09)	Ber. 42,88 Gef. 43,14	4,95 4,98		31,65 31,84	HCl
(98)	$C_8H_{11}O_2NCl_2$ (224,09)	Ber. 42,88 Gef. 42,94	4,95 4,77	6,25 6,33		HCl
(100)	$C_8H_8O_2NCl_3$ (256,52)	Ber. 37,46 Gef. 37,31	3,14 3,33	5,46 5,48	41,47 41,68	B
(101)	$C_{10}H_9O_2NF_6$ (289,18)	Ber. 41,54 Gef. 41,51	3,14 3,23	4,84 5,01		B
(102)	$C_{12}H_{19}O_2N$ (209,28)	Ber. 68,86 Gef. 69,13	9,15 9,12	6,69 6,63		B

Tabelle IX

Analysenwerte der O-substituierten und O,N-disubstituierten Hydroxylamine (Fortsetzung)

No.	Formel (M.G.)	Elementaranalyse in %				Base = B Hydrochl. = HCl
		C	H	N	Cl	
(103)	$C_9H_{14}O_3NC1$ (219,67)	Ber. 49,21 Gef. 48,99	6,42 6,31			HCl
(104)	$C_8H_{11}ONCl_2S$ (240,15)	Ber. 40,01 Gef. 39,69 39,63	4,62 4,72 4,72	S 13,35 S 13,45		HCl
(106)	$C_{16}H_{19}O_3N$ (273,32)	Ber. 70,31 Gef. 70,04	7,01 6,65			B
(107)	$C_{16}H_{19}O_3N$ (273,32)	Ber. 70,31 Gef. 70,38	7,01 6,89	5,13 4,93		B
(108)	$C_{16}H_{17}O_3NC1_2$ (342,23)	Ber. 56,15 Gef. 55,89	5,01 4,99		20,72 20,46	B
(110)	$C_{18}H_{23}O_5N$ (333,37)	Ber. 64,85 Gef. 64,92	6,95 6,79	4,20 3,91		B
(111)	$C_{24}H_{35}O_3N$ (385,53)	Ber. 74,76 Gef. 74,56	9,15 9,28	3,63 3,51		B
(112)	$C_{20}H_{15}O_3NF_{12}$ (545,32)	Ber. 44,05 Gef. 44,28	2,77 2,69	2,57 2,53		B
(114)	$C_8H_{21}ON_3$ (175,28)	Ber. 54,82 Gef. 54,56	12,08 12,27	23,98 24,08		B
(115)	$C_{12}H_{29}ON_3$ (231,38)	Ber. 62,29 Gef. 62,33	12,63 12,53	18,16 18,06		B
(116)	$C_{10}H_{25}ON_3$ (203,32)	Ber. 59,07 Gef. 59,09	12,39 12,25	20,67 20,71		B
(117)	$C_{14}H_{33}ON_3$ (259,44)	Ber. 64,81 Gef. 64,74	12,82 12,55	16,20 16,01		B

O-(p-Chlor-phenyl-äthyl)-pyridin-(4)-aldoxim (131)

16,7 g (0,095 Mol) O-(p-Chlor-phenyl-äthyl)-hydroxylamin (93) und 10,4 g (0,095 Mol) Pyridin-4-aldehyd wurden in 100 ml abs. Alkohol 8 Std. unter Rückfluss gekocht, über Nacht stehen gelassen und zur Trockne eingedampft. Das zurückgebliebene Öl löste man in 100 ml Essigester und versetzte die Lösung mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure, wobei das Hydrochlorid des O-(p-Chlor-phenyl-äthyl)-pyridin-(4)-aldoxims (131) ausfiel. Ausbeute 25,6 g (88%), Smp. 184-186°.

$C_{14}H_{14}ON_2Cl_2$	Ber.	C 56,58	H 4,75	Cl 23,86 %
(297,20)	Gef.	" 56,34	" 4,99	" 23,83 %

syn- und anti-O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-5-nitrofuran-2-aldoxime (133) (134)

Eine Lösung von 11,0 g (0,078 Mol) 2-Nitro-5-furfuraldehyd in 60 ml abs. Alkohol wurde auf einmal mit einer Lösung von 17,3 g (0,078 Mol) O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin (99) in 25 ml abs. Alkohol und 10 ml Eisessig vereinigt. Das Gemisch erwärmte sich, und nach kurzer Zeit war der Kolbeninhalt fest erstarrt. Er wurde mit 50 ml abs. Alkohol verdünnt, 30 Min. unter Rückfluss gekocht, in Eis gekühlt und abgenutscht. Ausbeute 22,48 g, Smp. 85-122°. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus abs. Alkohol wurden 6,4 g (24%) O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-5-nitrofuran-2-aldoxim (134) vom Smp. 139-140° gewonnen.

$C_{13}H_{10}O_5N_2Cl_2$ (345,15)	Ber.	C 45,24	H 2,92 %
	Gef.	" 45,16	" 2,98 %

Protonenresonanzspektrum: $\mathcal{J} = 6,80$ bis $7,53/m$ (5, arom. H + -N=CH); $\mathcal{J} = 4,28$ bis $4,81/m$ vom Typ A_2B_2 (4, -OCH₂CH₂O-).

Die Aufarbeitung der vereinigten Mutterlaugen lieferte 9,5 g (35%) des stereoisomeren 0-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-5-nitrofuran-2-aldoxims (133) vom Smp. 87-88°.

$C_{13}H_{10}O_5N_2Cl_2$ (345,15)	Ber.	C 45,24	H 2,92	N 8,12
	Gef.	" 45,13	" 2,85	" 7,84

Protonenresonanzspektrum: $\mathcal{J} = 8,02/s$ (1, -N=CH); $\mathcal{J} = 6,82$ bis $7,60/m$ (5, arom. H); $\mathcal{J} = 4,25$ bis $4,78/m$ vom Typ A_2B_2 (4, -OCH₂CH₂O-).

Die anderen Aldoxime aus Tabelle IV wurden ähnlich hergestellt, ohne dass jedoch bei diesen zwei verschiedene Formen hätten isoliert werden können. Die Analysenwerte der Verbindungen finden sich in Tabelle X.

Tabelle X

Analysenwerte der Aldoxime

No.	Formel (M.G.)	Elementaranalyse in %			
		C	H	N	Cl
(122)	$C_{14}H_{11}O_2NCl_2$ (296,15)	Ber. 56,78 Gef. 56,60	3,74 3,86		23,95 23,89
(123)	$C_{15}H_{14}O_3NCl$ (291,73)	Ber. 61,76 Gef. 61,79	4,84 4,92	4,80 4,82	
(124)	$C_{14}H_{10}ONCl_3$ (314,61)	Ber. 53,45 Gef. 53,63	3,20 3,21		33,81 33,92
(125)	$C_{14}H_{10}O_3N_2Cl_2$ (325,16)	Ber. 51,71 Gef. 51,50	3,10 3,05		21,81 22,00
(126)	$C_{16}H_{16}ON_2Cl_2$ (323,22)	Ber. 59,45 Gef. 59,19	4,99 4,97	8,67 8,43	
(127)	$C_{13}H_{11}ONCl_3$ *) (317,62)	Ber. 49,16 Gef. 49,13	3,49 3,67	8,82 8,44	
(128)	$C_{12}H_8O_4N_2Cl_2$ (315,12)	Ber. 45,73 Gef. 45,87	2,56 2,45		22,50 22,76
(129)	$C_{15}H_{16}O_4N_2$ (288,29)	Ber. 62,49 Gef. 62,52	5,59 5,55	9,72 9,40	
(130)	$C_{17}H_{17}ONCl_2$ (322,23)	Ber. 63,36 Gef. 63,66	5,32 5,34		22,01 22,25
(132)	$C_{15}H_{13}ONCl_2$ (294,19)	Ber. 61,24 Gef. 61,15	4,45 4,46		24,11 24,40

*) Hydrochlorid

(2,4-Dichlor-phenoxy-äthoxy)-harnstoff (151)

7,8 g (0,096 Mol) Kaliumisocyanat in 30 ml Wasser wurden auf einmal mit einer Lösung von 16,5 g (0,064 Mol) O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin-hydrochlorid (99) in 150 ml Wasser vermischt. Das Gemisch wurde kräftig geschüttelt und angerieben, wobei das zuerst ölig anfallende Produkt kristallisierte (Smp. 114-121°). Nach dem Umlösen aus 60 ml Essigester wurden 12,2 g (72%) reiner (2,4-Dichlor-phenoxy-äthoxy)-harnstoff (151) erhalten, Smp. 122-123°.

$C_9H_{10}O_3N_2Cl_2$	Ber.	C 40,77	H 3,80	N 10,57
(265,10)	Gef.	" 40,71	" 3,79	" 10,42

N-(o-Chlor-benzyl-oxy)-N'-n-propyl-harnstoff (144)

8,5 g (0,1 Mol) n-Propylisocyanat in 50 ml abs. Benzol wurden während 25 Min. bei 15-30° zu einer Lösung von 15,8 g (0,1 Mol) O-(o-Chlorbenzyl)-hydroxylamin (89) in 100 ml abs. Benzol getropft. Das Gemisch wurde 3 Std. unter Rückfluss gerührt, über Nacht stehen gelassen und eingedampft. Den öligen Rückstand versetzte man mit 50 ml Petroläther (Sdp. 50-70°) und impfte ihn an. Das auskristallisierte, bereits recht saubere Produkt, 21,9 g vom Smp. 51-53°, wurde aus 100 ml Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute 18,3 g (75%) N-(o-Chlor-benzyl-oxy)-N'-n-propyl-harnstoff (144) vom Smp. 53-54°.

$C_{11}H_{15}O_2N_2Cl$	Ber.	C 54,43	H 6,23	N 11,54 %
(242,71)	Gef.	" 54,83	" 6,14	" 11,36 %
		" 54,81	" 6,26	

N-p-Toluolsulfonyl-N'-(p-chlor-benzyl-oxy)-harnstoff (155)

33,3 g p-Toluolsulfonylisocyanat (0,169 Mol) wurden in 40 ml abs. Benzol gelöst und im Laufe von 90 Min. zu einer Lösung von 26,7 g (0,169 Mol) O-(p-Chlor-benzyl-oxy)-hydroxylamin ⁴¹⁾ in 100 ml abs. Benzol bei 25-45° zugetropft. Nach 4-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur nutschte man den kristallinen N-p-Toluolsulfonyl-N'-(p-chlor-benzyl-oxy)-harnstoff (155) ab und wusch mit Benzol. Ausbeute 33,2 g (55%), Smp. 149-150°.

$C_{15}H_{15}O_4N_2ClS$	Ber.	C 50,78	H 4,26	Cl 9,99 %
(354,82)	Gef.	" 50,91	" 4,28	" 10,26 %

N-(p-Methoxy-benzyl-oxy)-sulfamid (156)

30,6 g (0,20 Mol) O-(p-Methoxy-benzyl-oxy)-hydroxylamin (87) und 28,8 g (0,30 Mol) Sulfamid wurden 4 Std. bei 130° Aussentemperatur gerührt. Das Umsetzungsprodukt wurde rasch gekühlt, mit 50 ml 2 N Salzsäure versetzt, 1 Std. kräftig gerührt, abgenutscht und zuerst aus Essigester, dann aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute 7,6 g (16%) N-(p-Methoxy-benzyl-oxy)-sulfamid (156) vom Smp. 114-115°.

$C_8H_{12}O_4N_2S$	Ber.	C 41,37	H 5,21	S 13,81 %
(232,27)	Gef.	" 41,39	" 5,11	" 13,99 %

(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl-oxy)-thioharnstoff (158)

15,9 g (0,0615 Mol) O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin-hydrochlorid (99) wurden in 200 ml Wasser gelöst und mit einer Lösung von 9,0 g (0,0930 Mol) Kaliumthiocyanat in

50 ml Wasser versetzt. Nach kräftigem Schütteln kristallisierte der bereits analysenreine (2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl-oxy)-thioharnstoff (158). Er wurde abgenutscht und bei Zimmertemperatur (10^{-6} Torr) getrocknet. Ausbeute 13,6 g (79%), Smp. 87-88° (Zers.).

$C_9H_{10}O_2N_2Cl_2S$	Ber.	C 38,45	H 3,59	Cl 25,22 %
(281,16)	Gef.	" 38,49	" 3,85	" 25,17 %

Der Thioharnstoff (158) ist unbeständig. Nach zwei Wochen zersetzte er sich bereits zu einer braunen, halböligen Masse.

Die Analysenwerte der weiteren in Tabelle V aufgeführten Oxyharnstoff-Derivate befinden sich in Tabelle XI.

Tabelle XI

Analysenwerte der Oxyharnstoffe

No.	Formel (M.G.)	Elementaranalyse in %			
		C	H	N	Cl
(135)	$C_8H_9O_2N_2Cl$ (200,63)	Ber. 47,99 Gef. 47,99	4,53 4,45	13,99 13,94	
(136)	$C_8H_8O_2N_2Cl_2$ (235,07)	Ber. 40,87 Gef. 40,98	3,43 3,35	11,92 11,67	
(137)	$C_9H_{12}O_3N_2$ (196,20)	Ber. 55,09 Gef. 55,15	6,17 6,19	14,28 14,37	
(138)	$C_{11}H_{16}O_5N_2$ (256,25)	Ber. 51,56 Gef. 51,42	6,29 6,23	10,93 10,89	
(139)	$C_{11}H_{16}O_2N_2$ (208,25)	Ber. 63,44 Gef. 63,16	7,74 7,65	13,45 13,48	
(140)	$C_9H_{11}O_2N_2Cl$ (214,65)	Ber. 50,36 Gef. 50,50	5,16 5,18	13,05 12,93	
(141)	$C_{12}H_{18}O_5N_2$ (270,28)	Ber. 53,32 Gef. 53,41	6,71 6,62	10,37 10,32	
(142)	$C_{10}H_{14}O_2N_2$ (194,23)	Ber. 61,83 Gef. 61,83	7,27 7,49	14,42 14,16	
(143)	$C_{10}H_{14}O_2N_2$ (194,23)	Ber. 61,83 Gef. 62,11	7,27 7,28	14,42 14,63	
(145)	$C_{19}H_{30}O_2N_2Cl_2$ (389,38)	Ber. 58,61 Gef. 58,84	7,77 7,71	7,20 7,14	
(146)	$C_{15}H_{24}O_2N_2$ (264,36)	Ber. 68,15 Gef. 67,92	9,15 9,18		
(147)	$C_9H_{12}O_3N_2$ (196,20)	Ber. 55,09 Gef. 55,48 55,40	6,17 6,10 6,22	14,28 14,50	
(148)	$C_9H_{11}O_3N_2Cl$ (230,65)	Ber. 46,86 Gef. 47,00	4,81 4,81	12,15 12,20	
(149)	$C_9H_{11}O_3N_2Cl$ (230,65)	Ber. 46,86 Gef. 46,78	4,81 4,61	12,15 12,13	
(150)	$C_9H_{11}O_3N_2Cl$ (230,65)	Ber. 46,86 Gef. 47,17	4,81 4,90	12,15 12,13	15,37 15,51
(152)	$C_{10}H_{14}O_4N_2$ (226,23)	Ber. 53,09 Gef. 53,16	6,24 6,19	12,38 12,44	
(153)	$C_{12}H_{16}O_3N_2Cl_2$ (307,19)	Ber. 46,92 Gef. 46,75	5,25 5,17	9,12 8,83	23,09 22,83

Tabelle XI

Analysenwerte der Oxyharnstoffe (Fortsetzung)

No.	Formel (M.G.)	Elementaranalyse in %			
		C	H	N	Cl
(154)	$C_{24}H_{30}O_6N_4Cl_4$ (612,36)	Ber.	47,07	4,94	9,31
		Gef.	47,90	4,94	9,30
			47,63	5,00	
(157)	$C_8H_9ON_2ClS$ (216,69)	keine Analyse, weil zersetzt.			

N¹-Isopropoxy-N⁵-p-chlorphenyl-biguanid (168)

21,0 g (0,188 Mol) O-Isopropyl-hydroxylamin-hydrochlorid ⁵⁰⁾
und 36,6 g (0,188 Mol) 1-p-Chlorphenyl-3-cyan-guanidin ⁸²⁾
wurden in 200 ml Alkohol 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die
Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in 200 ml Essigester
gelöst, von wenig ungelöstem Material abfiltriert und drei
Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dabei fiel das
N¹-Isopropoxy-N⁵-p-chlorphenyl-biguanid-hydrochlorid (168)
in schön kristalliner Form aus. Ausbeute 18,0 g (31%), Smp.
132-133°.

C ₁₁ H ₁₇ ON ₅ Cl ₂	Ber.	C 43,13	H 5,60	N 22,87 %
(306,20)	Gef.	" 43,03	" 5,77	" 22,79 %

Die Mutterlauge wurde verdampft, der Rückstand mit 250 ml
2 N Natronlauge 30 Min. geschüttelt, 2 Tage stehen gelassen,
das Festprodukt abgenutscht und aus Toluol umkristallisiert.
So wurden 8,4 g (17%) der freien Base (168) vom Smp. 160-161°
erhalten.

C ₁₁ H ₁₆ ON ₅ Cl	Ber.	C 48,98	H 5,98	N 25,96	Cl 13,14 %
(269,74)	Gef.	" 49,14	" 6,14	" 25,86	" 13,28 %

Die Biguanide (163) bis (167) wurden im Prinzip wie (168) her-
gestellt, mit dem Unterschied, dass die gut kristallisierenden
freien Basen isoliert wurden. Die Biguanide (160) bis (162)
wurden nach Mamalis et al. ²⁴⁾ gewonnen. Die Analysenwerte
der Biguanide (160) bis (167) finden sich in Tabelle XII.

Tabelle XII

Analysenwerte der Oxybiguanide (160) bis (167)

No.	Formel (M.G.)	Elementaranalyse in %			
		C	H	N	Cl
(160)	$C_{12}H_{21}ON_5Cl_2^a)$ (322,25)	Ber. 44,73 Gef. 44,54	6,57 6,67	21,73 21,95	
(161)	$C_{10}H_{16}O_2N_5Cl_3^a)$ (344,64)	Ber. 34,85 Gef. 35,11	4,68 4,77	20,32 20,40	
(162)	$C_{10}H_{15}O_2N_5Cl_4^a)$ (379,10)	Ber. 31,68 Gef. 31,85	3,99 4,14	18,48 18,71	
(163)	$C_{16}H_{16}O_2N_5Cl_3^b)$ (416,70)	Ber. 46,12 Gef. 46,23	3,87 3,86	16,81 16,75	
(164)	$C_{16}H_{15}O_2N_5Cl_4^b)$ (451,14)	Ber. 42,60 Gef. 42,88	3,35 3,33	15,52 15,41	
(165)	$C_{15}H_{15}ON_5Cl_2^b)$ (352,23)	Ber. 51,15 Gef. 50,95	4,29 4,47		20,13 20,24
(166)	$C_{16}H_{18}O_2N_5Cl^b)$ (347,81)	Ber. 55,25 Gef. 55,54	5,22 5,28	20,14 20,03	
(167)	$C_{18}H_{22}ON_5Cl^b)$ (359,87)	Ber. 60,08 Gef. 60,12	6,16 6,14	19,46 19,75	

a) Dihydrochlorid b) Base

O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-N-[(4-morpholino)-carbonyl]-hydroxylamin (175)

15,0 g (0,1 Mol) 4-Morpholino-carbonylchlorid in 50 ml abs. Benzol wurden innert 3 Min. zu einer Lösung von 22,2 g (0,1 Mol) O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-hydroxylamin (99) und 15 ml abs. Triäthylamin in 150 ml abs. Benzol zugegeben. Man rührte das Reaktionsgemisch anschliessend 12 Std. unter Rückfluss, filtrierte nach dem Erkalten das ausgefallene Triäthylamin-hydrochlorid ab, dampfte die Mutterlauge ein und chromatographierte den öligen Rückstand an der 30-fachen Menge neutralem Aluminiumoxid (Aktivität I nach Brockmann) mittels Benzol - abs. Alkohol 150:1. Die Hauptfraktionen wurden vereinigt (17,7 g) und aus 50 ml Toluol umkristallisiert. Ausbeute 12,2 g (37%) O-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthyl)-N-[(4-morpholino)-carbonyl]-hydroxylamin (175) vom Smp. 104-105°.

$C_{13}H_{16}O_4N_2Cl_2$	Ber.	C 46,58	H 4,81	N 8,36 %
(335,19)	Gef.	" 46,79	" 4,84	" 8,35 %

Die weiteren O-alkylierten Hydroxam- und Sulfhydroxamsäure-Derivate der Tabelle VII wurden ebenfalls aus O-substituierten Hydroxylaminen und Carbamyl- bzw. Sulfamylchloriden nach dem oben erwähnten Verfahren hergestellt. Die Analysenwerte dieser Verbindungen (169) bis (174) finden sich in Tabelle XIII.

Tabelle XIII

Analysenwerte der N-Carbamyl- und
N-Sulfamyl-hydroxylamine

No.	Formel (M.G.)	Elementaranalyse in %				
		C	H	N	Cl	S
(169)	$C_{13}H_{20}O_4N_2S$ (300,35)	Ber. 51,98 Gef. 52,29	6,71 6,64			10,69 10,60
(170)	$C_{12}H_{18}O_5N_2S$ (302,36)	Ber. 47,67 Gef. 47,68	6,00 6,10	9,27 9,20		
(171)	$C_{15}H_{24}N_2O_4S$ (328,44)	Ber. 54,85 Gef. 54,88	7,37 7,42			9,76 9,71
(172)	$C_{14}H_{20}O_3N_2$ (264,32)	Ber. 63,61 Gef. 63,74	7,63 7,71	10,60 10,67		
(173)	$C_{13}H_{18}O_4N_2$ (266,29)	Ber. 58,63 Gef. 58,90	6,81 6,78	10,52 10,37		
(174)	$C_{17}H_{18}O_4N_2Cl_2S$ (417,31)	Ber. 48,93 Gef. 48,93	4,35 4,40		16,99 17,24	

Die zur Herstellung der Verbindungen (171) und (174) benötigten Octahydroazocin- und Tetrahydroisochinolin-N-sulfochloride sind unseres Wissens noch nicht beschrieben worden.

Octahydroazocin-N-sulfochlorid

170 g (1,5 Mol) Heptamethylenimin, gelöst in 250 ml Petroläther (Sdp. 50-70°), wurden innerhalb von 35 Min. zu einer Lösung von 202 g (1,5 Mol) Sulfurylchlorid in 500 ml Petroläther bei einer Innentemperatur von -10 bis -30° unter kräftigem Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen, die Petroläther-Schicht abgetrennt und mit 200 g Eis und 200 ml Wasser ausgeschüttelt. Der Petroläther lieferte einen im Vakuum destillierbaren Rückstand. Ausbeute 96,0 g (60%), Sdp. 154-157°/15 Torr.

$C_7H_{14}O_2NClS$	Ber.	C 39,71	H 6,67	Cl 16,75	S 15,15 %
(211,71)	Gef.	" 40,01	" 6,69	" 17,10	" 14,96 %

Tetrahydroisochinolin-N-sulfochlorid

Es wurde analog zum Verfahren von Wegler und Bodenbenner⁸⁸⁾ aus dem durch Chlorierung von Tetrahydroisochinolin mit Natriumhypochlorit gewonnenen N-Chlor-tetrahydroisochinolin durch Umsetzung mit Schwefeldioxyd hergestellt. Das Tetrahydroisochinolin-N-sulfochlorid ist ein weisser, kristalliner Körper vom Smp. 64-65° (aus Cyclohexan). Ausbeute 50% d.Th.

$C_9H_{10}O_2N_2ClS$	Ber.	C 46,65	H 4,35	Cl 15,30 %
(231,71)	Gef.	" 46,56	" 4,32	" 15,32 %

N-(p-Methoxy-benzyl-oxy)-dithien-2,3-dicarbonsäureimid (177)

10,6 g (0,069 Mol) O-(p-Methoxy-benzyl)-hydroxylamin (87) und 13,0 g (0,069 Mol) Dithien-2,3-dicarbonsäureanhydrid (176) in 200 ml abs. Alkohol wurden 3 Std. unter Rückfluss gekocht, auf ca. 50 ml eingeengt, das gelbe kristalline Produkt abgutscht und aus 30 ml 2-Aethoxyäthanol umkristallisiert. Ausbeute 17,9 g (80%) N-(p-Methoxy-benzyl-oxy)-dithien-2,3-dicarbonsäureimid (177) vom Smp. 146-147°.

$C_{14}H_{13}O_4NS_2$	Ber.	C 52,00	H 4,05	N 4,33	S 19,83 %
(323,39)	Gef.	" 51,96	" 4,07	" 4,14	" 20,04 %

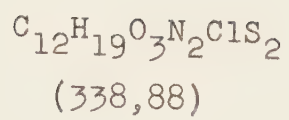
N-(2,4-Dichlor-phenoxy-äthoxy)-dithien-2,3-dicarbonsäureimid (178)

Wie (177) hergestellt. Smp. 157-158° (aus 2-Aethoxyäthanol), Ausbeute 69% d.Th.

$C_{14}H_{11}O_4NCl_2S_2$	Ber.	C 42,87	H 2,83	Cl 18,08 %
(392,28)	Gef.	" 42,93	" 2,78	" 17,97 %

N-(Diäthylaminoäthoxy)-dithien-2,3-dicarbonsäureimid (179)

8,4 g (0,063 Mol) O-(Diäthylaminoäthyl)-hydroxylamin und 11,9 g (0,063 Mol) Dithien-2,3-dicarbonsäureanhydrid wurden in 200 ml abs. Alkohol 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Man verdampfte die Lösung zur Trockne, zerrieb das zurückgebliebene, hellbraune, dicke Öl mit 300 ml Essigester, filtrierte von etwas unlöslichem Teer ab und versetzte die Mutterlauge mit 25 ml 2,4 N alkoholischer Salzsäure, wobei das gelbe Hydrochlorid des N-(Diäthylaminoäthoxy)-dithien-2,3-dicarbonsäureimids (179) ausfiel. Ausbeute 15,3 g (71%), Smp. 188-189°.



Ber.	C 42,53	H 5,65	Cl 10,46	S 18,92%
Gef.	C 42,51	H 5,82	Cl 10,76	S 18,60%

Z U S A M M E N F A S S U N G

Das erste Ziel unserer Arbeit, aromatische O-substituierte Hydroxylamine herzustellen, liess sich nur partiell verwirklichen. Zwar konnten wir viele, noch unbekannte Derivate der O-Aryl-hydroxylamine beschreiben und an Hand ihrer Eigenschaften Schlüsse auf die freien Verbindungen ziehen. Hingegen gelang uns die Synthese der freien O-Aryl-hydroxylamine nicht. Die mutmasslichen Gründe hiefür lassen sich durch die vorliegenden Untersuchungen und durch die Eigenschaften des unterdessen von anderer Seite hergestellten Grundkörpers, des O-Phenyl-hydroxylamins, ableiten (S. 32). Durch die gelungene Synthese vieler unbekannter O-Aralkyl- und O-Phenoxyalkyl-hydroxylamine konnten jedoch neue Kenntnisse über die Eigenschaften dieser Sauerstoff und Stickstoff in direkter Bindung enthaltenden Stoffe und deren Derivate ermittelt werden. Erfolgreich wurden auch mehrere heterocyclische Hydroxylamin-Derivate in den Kreis der Untersuchungen einbezogen. Ueber die pharmakologischen und chemotherapeutischen Wirkungen der erwähnten Substanzen wird in dieser Dissertation nicht berichtet, doch sei erwähnt, dass keine der festgestellten Eigenschaften eine Weiterverfolgung rechtfertigte.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Literaturverzeichnis.

- 1) W. Lossen, J. prakt. Chem. 96, 462 (1865).
- 2) C.A. Lobry de Bruyn, Rec.Trav.chim. Pays-Bas 10, 100 (1891).
- 3) V. Meyer & J. Züblin, Ber.deutsch.chem.Ges. 11, 695 (1878).
- 4) V. Meyer & A. Janny, Ber.deutsch.chem.Ges. 15, 1324 (1882).
- 5) K.B. Sandell, Naturwissenschaften 49, 421 (1962).
- 6) K.B. Sandell, Mh.Chem. 92, 1066 (1961).
- 7) H. Lossen, Liebigs Ann.Chem. 150, 314 (1869).
- 8) W. Lossen, Liebigs Ann.Chem. 161, 347 (1872).
- 9) H.L. Yale, Chem.Reviews 33, 209 (1943).
- 10) M. Lesbre in Traité de chimie organique XV (V. Grignard, G. Dupont & R. Locquin), p.647, Masson, Paris 1948.
- 11) F. Mathis, Bull.Soc.chim.France 20, D.9 (1953).
- 12) Ng.-Ph. Buu-Hoi & P. Cagniant in Traité de chimie organique XV (V. Grignard, G. Dupont & R. Locquin), p. 697, Masson, Paris 1948.
- 13) F. Eloy & R. Lenaers, Chem.Reviews 62, 155 (1962).
- 14) E. Hoffmann & V. Meyer, Ber.deutsch.chem.Ges. 24, 3528 (1891).
- 15) M. Dittrich, Ber.deutsch.chem.Ges. 23, 3598 (1890).
- 16) E. Bamberger, Ber.deutsch.chem.Ges. 27, 1348 (1894).
- 17) W.R. Dunstan & E. Goulding, J.chem.Soc. 75, 792, 1004 (1899).
- 18) A. Hantzsch & W. Hillard, Ber.deutsch.chem.Ges. 31, 2058 (1898).

- 19) L.W. Jones & R.T. Major, J.Amer.chem.Soc. 50, 2742 (1928).
- 20) M.E. Waldstein, Liebigs Ann.Chem. 181, 384 (1876).
- 21) O.L. Brady & L. Klein, J.chem.Soc. 1927, 881.
- 22) O.L. Brady & F.H. Peakin, J.chem.Soc. 1930, 226.
- 23) D. McHale, J. Green & P. Mamalis, J.chem.Soc. 1960, 225.
- 24) P. Mamalis, J. Green & D. McHale, J.chem.Soc. 1960, 229.
- 25) P. Mamalis, J. Green, D.J. Outred & M. Rix, J.chem.Soc. 1962, 3915.
- 26) W. Lossen & J. Zanni, Liebigs Ann.Chem. 182, 220 (1876).
- 27) J. Petraczek, Ber.deutsch.chem.Ges. 16, 823 (1883).
- 28) A. Janny, Ber.deutsch.chem.Ges. 16, 175 (1883).
- 29) W.R. Dunstan & E. Goulding, J.chem.Soc. 79, 628 (1901).
- 30) L. Semper & L. Lichtenstadt, Ber.deutsch.chem.Ges. 51, 928 (1918).
- 31) G. Schroeter & M. Peschkes, Ber.deutsch.chem.Ges. 33, 1982 (1900).
- 32) P. Truitt, E.H. Holst & M. Robbins, J.Amer.chem.Soc. 74, 3956 (1952).
- 33) D.O. Holland & F.A. Robinson, J.chem.Soc. 1948, 185.
- 34) Franz.Pat. 1 217 007 (6. Nov. 1958), CIBA S.A., Erf.: J. Druey, K. Eichenberger, P. Schmidt & A. Rossi.
- 35) H.S. Anker & H.T. Clarke in Org. Syntheses, Coll. Vol. III, p. 172, John Wiley & Sons, Inc., New York 1955.

- 36) A. Frank & K. Riedl, Mh.Chem. 92, 725 (1961).
- 37) E.L. Schumann, L.A. Paquette, R.V. Heinzelman, D.P. Wallach, J.P. Da Vanzo & M.E. Greig, J.med.pharm.Chem. 5, 464 (1962).
- 38) O.L. Brady, L.C. Baker, R.F. Goldstein & S. Harris, J.chem.Soc. 1928, 529.
- 39) B.J.R. Nicolaus, L. Mariani & E. Testa, Annali di Chimica 53, 281 (1963).
- 40) L. Bauer & K.S. Suresh, J.org.Chemistry 28, 1604 (1963).
- 41) A.F. McKay, D.L. Garmaise, G.Y. Paris & S. Gelblum, Can.J.Chem. 38, 343 (1960).
- 42) G. Zinner, Arch.Pharmaz. 293, 657 (1960).
- 43) R.M. Khomutov, J.Gen.Chem. U.S.S.R. 31, 1863 (1961).
- 44) L.A. Carpino, C.A. Giza & B.A. Carpino, J.Amer.chem.Soc. 81, 955 (1959). Vgl. auch W.P. Jenks, ibid. 80, 4581 (1958).
- 45) L.A. Carpino, J.Amer.chem.Soc. 82, 3133 (1960).
- 46) L.W. Jones & R. Oesper, J.Amer.chem.Soc. 36, 2222 (1914).
- 47) L.W. Jones, Amer.chem.J. 20, 1 (1898).
- 48) L.W. Jones, Amer.chem.J. 38, 253 (1907).
- 49) L.W. Jones & L. Neuffer, J.Amer.chem.Soc. 36, 2202 (1914).
- 50) C.H. Hecker, Amer.chem.J. 50, 444 (1913).
- 51) H. King, J.chem.Soc. 1942, 432.
- 52) A.T. Fuller & H. King. J.chem.Soc. 1947, 963.

- 53) F. Winternitz & R. Lachazette, Bull.Soc.chim.France 1958, 664.
- 54) R.T. Major & K.W. Ohly, J. med. pharm.Chem. 4, 51 (1961).
- 55) B.J.R. Nicolaus, G. Pagani & E. Testa, Helv. 45, 358 (1962).
- 56) B.J.R. Nicolaus, G. Pagani & E. Testa, Helv. 45, 1381 (1962).
- 57) E. Testa, B.J.R. Nicolaus, L. Mariani & G. Pagani, Helv. 46, 766 (1963).
- 58) W. Traube, H. Ohlendorf & H. Zander, Ber.deutsch.chem.Ges. 53, 1477 (1920).
- 59) A.N. Nesmeyanov, A.K. Kothetkov & R.Kh. Freidlina, Izvest. Akad.Nauk S.S.S.R., Otdel.Khim.Nauk 1951, 512; Ref. C.A. 46, 7071c (1952).
- 60) D.A.S. 1 149 364 (5. Juli 1960), Bayer A.G., Erf.: H. Klös & A. Offe.
- 61) D.A.S. 1 112 082 (21. Okt. 1959), Hoechst A.G., Erf.: O. Scherer, G. Hörlein, R. Hübner & G. Schneider.
- 62) P. Truit, L.M. Long & M. Mattison, J.Amer.chem.Soc. 70, 2829 (1948).
- 63) W. Theilacker & K. Ebke, Angew.Chem. 68, 303 (1956).
- 64) J. Meisenheimer, Ber.deutsch.chem.Ges. 52, 1667 (1919).
- 65) J. Meisenheimer, H. Greeske & A. Willmersdorf, Ber.deutsch.chem.Ges. 55, 513 (1922).
- 66) R.F. Kleinschmidt & A.C. Cope, J.Amer.chem.Soc. 66, 1929 (1944).

- 67) A.C. Cope & P.H. Towle, J.Amer.chem.Soc. 71, 3423 (1949).
- 68) G. Zinner, Arch.Pharmaz. 296, 57 (1963).
- 69) A.O. Ilvespää & A. Marxer, Helv. 58, 2009 (1963).
- 70) W. Theilacker & E. Wegner, Angew.Chem. 72, 131 (1960).
- 71) W. Theilacker, K. Ebke, L. Seidl & S. Schwerin, Angew.Chem. 75, 208 (1963).
- 72) C.L. Bumgardner & R.L. Lilly, Chemistry & Ind. 1962, 559.
- 73) J.S. Nicholson & D.A. Peak, Chemistry & Ind. 1962, 1244.
- 74) W.D. Phillips, Ann. New York Acad.Sci. 70, 817 (1958).
- 75) E. Lustig, J.Phys.Chem. 65, 495 (1961).
- 76) G.J. Karabatsos, R.A. Taller & F.M. Vane, J.Amer.chem.Soc. 85, 2326 (1963) finden, dass auch bei Hydrazonen, Semi-carbazonen und Thiosemicarbazonen die HC=N-Signale der anti-Form stärker abgeschirmt sind als diejenigen der syn-Form.
- 77) O. Scherer, G. Hörlein & K. Härtel, Angew.Chem. 75, 851 (1963).
- 78) Fr. 816M (22. Dez. 1960), Olin Mathieson Chem. Corp., Erf.: B. Stearns & J. Bernstein.
- 79) B. Stearns, K.A. Losee & J. Bernstein, J.med.pharm.Chem. 6, 201 (1963).
- 80) R. Schiff, Ber.deutsch.chem.Ges. 9, 574 (1876).
- 81) L. Voltmer, Ber.deutsch.chem.Ges. 24, 378 (1891).
- 82) F.H.S. Curd & F.L. Rose, J.chem.Soc. 1946, 729.

- 83) D. D. Nyberg & B. E. Christensen, J.Amer.chem.Soc. 78, 781 (1956).
- 84) W. Wolf, E. Degener & S. Petersen, Angew.Chem. 72, 963 (1960).
- 85) K. Rorig, J. D. Johnston, R. W. Hamilton & T. J. Telinski, Org.Synth. Vol. 36 (N. J. Leonard), p. 50, John Wiley & Sons, Inc., New York 1956.
- 86) C. H. De Puy & D. H. Froemsdorf, J.Amer.chem.Soc. 79, 3711 (1957).
- 87) A. H. Schlesinger & D. T. Mowry, J.Amer.chem.Soc. 76, 587 (1954).
- 88) R. Wegler & K. Bodenbenner, Liebigs Ann.Chem. 624, 25 (1959).
- 89) S. Seiffer, P. M. Gallop, S. Michaels & E. Meilman, J. biol.Chem. 235, 2622 (1960).
- 90) L. J. Bellamy & R. L. Williams, J.chem. Soc. 1957, 4294.
- 91) C. R. Hauser & W. B. Renfrow Jr., Org.Syntheses, Coll.Vol. II (A. H. Blatt), p. 67, John Wiley & Sons, Inc., New York 1943.
- 92) R. J. W. LeFèvre & E. E. Turner, J.chem.Soc. 1927, 1119.
- 93) H. H. Hodgson & F. H. Moore, J.chem.Soc. 127, 1600 (1925).
- 94) R. H. Mizzoni & P. E. Spoerri, J.Amer.chem.Soc. 73, 1873 (1951).
- 95) L. Katz, J.Amer.chem.Soc. 73, 4009 (1951).
- 96) A. R. Katritzky, J.chem.Soc. 1957, 194.
- 97) D.R.P. 130'680 (22.1.1901), Basler Chemische Fabrik.
- 98) J. Houben & E. Schmidt, Ber.deutsch.chem.Ges. 46, 3616 (1913).

LEBENS LAUF

Am 12. März 1929 wurde ich, Oskar Heikki Atso Olavi Ilvespää, in Helsinki in Finnland geboren. Dasselbst besuchte ich nach dreijährigem Unterricht in der vorbereitenden Schule das Realgymnasium, das ich nach erfolgreich abgelegter Maturitätsprüfung im Mai 1947 verliess, um noch im selben Jahre mein Studium an der Abteilung für Chemie der Technischen Hochschule meiner Heimatstadt zu beginnen. Dort legte ich im Mai 1951 die Vordiplomprüfung ab. Im Juli 1955 wurde ich zur Leistung des obligatorischen Wehrdienstes in die finnische Wehrmacht eingezogen. Nach Absolvierung der Unteroffiziers- und Offiziersschulen wurde ich im Juni 1956 als Unterleutnant aus dem Wehrdienst entlassen und konnte mein Studium fortsetzen. Nach Ausführung einer Diplomarbeit "Ueber die Oxydation von l-p-Menthen mit molekularem Sauerstoff" schloss ich 1958 mein Chemiestudium als Diplom-Ingenieur ab. Die Semesterferien im Sommer benutzte ich jeweils, um in verschiedenen Fabriken, zuerst in Finnland, dann im Ausland als Stagiaire zu arbeiten. So war ich im Sommer 1951 in einer Schiffswerft in Trondheim in Norwegen und anschliessend in einer italienischen Zuckerfabrik in Forlì. 1952 arbeitete ich im Gaswerk in Madrid und im gleichen Jahr in den Aschaffenburger Zellstoffwerken in Deutschland. 1953 war ich schliesslich in einer Sodafabrik in Köln tätig. Bald nach dem Diplomabschluss siedelte ich in die Schweiz über, um in den Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft in Basel zu arbeiten, zuerst ebenfalls als Stagiaire, dann als Chemiker. Im Herbst 1961 immatrikulierte ich mich an der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Bern und begann mit der Ausführung der vorliegenden Promotionsarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Marxer, nachdem ich mich bereits seit dem Frühjahr 1960 mit den Vorarbeiten dazu beschäftigt hatte.

